

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía

**GANGLIO CENTINELA EN EL
CÁNCER DE CAVIDAD ORAL Y
OROFARÍNGEO**

TESIS DOCTORAL



Silvia Gallana Álvarez

Sevilla, Septiembre de 2015

Directores:

Prof. D. Pedro Infante Cossío

Prof. Dña. Clara I. Salazar Fernández



Universidad de Sevilla

D. PEDRO INTANTE COSSÍO, Profesor Titular Vinculado adscrito al Departamento de Cirugía de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICA que la licenciada en Medicina Dña. Silvia Gallana Álvarez ha realizado bajo su dirección el trabajo de investigación titulado “GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER ORAL Y OROFARÍNGEO” y reúne las condiciones para ser leído y defendido como tesis para optar al grado de doctor.

Sevilla, 14 de Septiembre de 2015

Fdo. Dr. Pedro Infante Cossío



Universidad de Sevilla

D. CLARA I. SALAZAR FERNÁNDEZ, Doctor en Medicina y Cirugía y Facultativo Especialista de Área en Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Virgen Macarena.

CERTIFICA que la licenciada Dña. Silvia Gallana Alvarez ha realizado bajo su dirección el trabajo de investigación titulado “GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER ORAL Y OROFARÍNGEO” y reúne las condiciones para ser leído y defendido como tesis para optar al grado de doctor.

Sevilla, 14 de Septiembre de 2015

Fdo. Dra Clara I. Salazar Fernández

A Kike, Mar y Alba, lo mejor de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

Es de justicia agradecer a todos los que directa o indirectamente han contribuido a que este proyecto llegara a su fin.

De manera muy especial y sincera quiero agradecer a la impulsora, promotora y directora de esta tesis, la Dra Clara I Salazar Fernández, por su dedicación, esfuerzo y conocimientos. Ha sido la persona que más se ha implicado y a quien debe reconocerse todo el mérito de investigación clínica de esta tesis. Por su increíble tenacidad y buen hacer en todo lo que se propone, por su amistad y porque es el alma de este proyecto. Sin ella jamás se hubiera materializado esta tesis.

Al Prof. D. Pedro Infante Cossío, director de esta tesis, gracias por su colaboración y su disponibilidad en todo momento, por hacer todo lo posible por mejorar este proyecto.

A mis jefes, el Dr Pérez Sánchez y el Profesor D. Ángel Rollón Mayordomo, por haber colaborado de forma imprescindible al desarrollo de toda mi labor profesional.

A todos mis compañeros del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, médicos adjuntos, residentes, odontólogos, enfermeras, auxiliares y administrativas, sin todos ellos este trabajo no habría sido posible.

A los integrantes de los Servicios de Anatomía Patológica y de Medicina Nuclear del citado hospital por su colaboración activa en el desarrollo de la técnica.

Al Dr Juan Polo por su inestimable colaboración en la estadística de este trabajo.

Quiero agradecer de forma muy especial a mi marido Enrique su entrega a mí y a nuestra familia. Él y nuestras hijas son mi verdadera razón de ser, gracias por estar siempre y por entender mis ausencias.

A mis padres, que en la sombra han sacrificado parte de sus vidas para darnos lo mejor, por su apoyo incondicional y por enseñarme a ser mejor cada día. Y a mis hermanos que siempre han aportado su granito de arena para facilitarme la vida.

Finalmente agradecer a todos los pacientes con cáncer oral y orofaríngeo, verdaderos protagonistas de este trabajo que de forma altruista y voluntaria, se han prestado para el desarrollo del proyecto, gracias por su colaboración, paciencia y confianza.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

En el cáncer de cavidad oral y orofarínge, la presencia de metástasis regionales linfáticas es el factor pronóstico más importante reduciendo la supervivencia al 50%. La incidencia de estas metástasis cervicales ocultas oscila entre el 20 y el 60%, Por ello el estándar de tratamiento ampliamente aceptado es la extirpación del tumor primario más la disección cervical electiva (DCE). Sin embargo esta disección es realmente efectiva en un 30% de los pacientes donde se encuentran metástasis cervicales en el estudio histológico, mientras que el 70% de los pacientes estarían sobretratados con el grado de morbilidad y costes que conlleva. La alternativa a la disección cervical electiva sería la extirpación del tumor y vigilancia cervical. En estos casos, las metástasis aparecerán en el 30-40% de los pacientes que son los que precisaran la disección cervical terapéutica (aquella disección cervical que se realiza cuando aparecen metástasis cervicales clínicas). Por tanto el tratamiento de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, debería modificarse en función de la presencia de metástasis ganglionares cervicales, ya que es el factor pronóstico de mayor valor y el que implica un mayor descenso de la supervivencia. Sin embargo en el momento actual, las técnicas de diagnóstico por imagen (TAC, ECO, RMN, PET) no permiten confirmar con total seguridad la presencia de metástasis cervicales en los cuellos clínicamente negativos, como para determinar qué pacientes son los que deben someterse a la disección cervical electiva.

La Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (BSGC) puede detectar estas metástasis ocultas mediante una biopsia mínimamente invasiva mientras que evita al paciente una DCE, además el estudio anatomopatológico de dichos ganglios, va a realizar un estadiaje cervical más preciso que el estudio patológico estándar de toda la muestra de disección cervical, ya que las técnicas de multiseccionamiento e inmunohistoquímica pueden detectar pequeñas metástasis que permanecían indetectables con la hematoxilina/eosina. Además nos permite una evaluación del patrón de drenaje linfático en cada paciente.

OBJETIVOS

Validar la técnica de BSGC como método diagnóstico para detectar las metástasis cervicales ocultas en el cáncer epidermoide oral y orofaríngeo de cualquier T y N0. Analizar el impacto del tamaño de la metástasis en el ganglio centinela sobre la indicación de disección cervical y sobre la supervivencia del paciente. Conocer los patrones individuales de drenaje linfático en el carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo. Mejorar la efectividad de los estudios anatomopatológicos estándar en el análisis de las metástasis cervicales, mediante las técnicas

de multiseccionamiento e inmunohistoquímica usadas en la técnica de BSGC. Establecer la asociación entre las características tumorales y la presencia de metástasis, así como su influencia en la supervivencia.

MATERIAL Y MÉTODO

Se proyecta un estudio de cohortes prospectivo de 96 pacientes consecutivos con cáncer epidermoide de cavidad oral y orofarínge T1-T4N0M0 intervenidos de forma consecutiva entre Enero de 2002 y Marzo de 2010. A todos los pacientes se les realiza una linfografía cervical prequirúrgica que permite identificar el/los ganglios centinelas que posteriormente son extirpados durante la cirugía, a continuación se procede a realizar la disección cervical funcional. Ambas piezas son enviadas de forma independiente para su estudio anatomopatológico, la pieza de disección cervical mediante H/E y el/los ganglios centinelas mediante técnicas de multiseccionamiento e Inmunohistoquímica.

En la validación de la técnica se calcula la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo negativo (VPN). El impacto del tamaño de la metástasis del ganglio centinela sobre la decisión de realizar disección ganglionar se analiza mediante la prueba de Chi-cuadrado. Para establecer la asociación entre las diferentes variables relacionadas con el tumor y la afectación del ganglio centinela se utiliza un modelo de Regresión logística binaria. La supervivencia global y la supervivencia daño-específica son valoradas mediante las curvas de Kaplan-Meier, la comparación de las mismas se realiza mediante el test de Log-Rank

RESULTADOS

La precisión diagnóstica, sensibilidad, VPN y razón de verosimilitud negativa fueron 95%, 88,23%, 94% y 0,064 respectivamente. La relación entre el tamaño de la metástasis del ganglio centinela y la presencia de enfermedad cervical fue estadísticamente significativa para macrometástasis (OR: 11,9) y no fue significativa para las micrometástasis (OR: 0,93).

34 pacientes clasificados previamente como N0, mediante la exploración clínica y las pruebas de imagen, tuvieron ganglio centinela (+), por tanto, en el 35% de los pacientes se consigue una reestadificación de N0 a N1, y el 65 % está siendo sobretratado, al ser sometidos a DCE cuando realmente no presentan afectación ganglionar. La relación entre el tamaño de la metástasis del ganglio centinela y la recidiva regional también fue estadísticamente significativa (p: 0,001). El número de mitosis por 10 campos de aumento, el grado de infiltración linfoplasmocitaria y

la profundidad tumoral son predictores estadísticamente significativos del estado histopatológico del ganglio centinela.

La supervivencia global y daño-específica empeora cuando el paciente es ganglio centinela positivo y afectado por macrometástasis. Sin embargo la presencia de micrometástasis en el ganglio centinela no tiene ningún efecto en la supervivencia.

CONCLUSIONES

La BSGC es una técnica diagnóstica validada para la detección de metástasis ocultas en el carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo de cualquier tamaño tumoral y cuello negativo. La disección cervical está indicada siempre que el ganglio centinela esté afectado por una macrometástasis, por el contrario, no parece estar indicada si la afectación del ganglio centinela es por una ITC-micrometástasis. La supervivencia global y la daño-específica es similar para pacientes con ganglio centinela negativo y para pacientes con ganglio centinela positivo afectado por ITCs-micrometástasis. Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global y en la daño-específica cuando el ganglio centinela es positivo con macrometástasis. La técnica de BSGC nos permite conocer los patrones individuales de drenaje linfático. Las técnicas de multiseccionamiento e inmunohistoquímica empleadas en el estudio anatomopatológico de los ganglios centinelas, suponen un incremento en la sensibilidad respecto a los estudios anatomopatológicos estándar.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS MÁS FRECUENTES

AJCC	American Joint Committee on Cancer
BSGC	Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela
DCE	Dissección Cervical Electiva
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
IMC	Índice de Masa Corporal
ITC	Isolated Tumour Cells
OMS	Organización Mundial de la Salud
OOSCC	Oral Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma
mSv	mili Sievert
PAAF	Punción Aspiración con Aguja Fina
PCR	Polymerase Chain Reaction
PET	Positron Emission Tomography
RAR	Receptor para el Ácido Retinoico
RNM	Resonancia Nuclear Magnética
TAC	Tomografía Computarizada
TNM	Tamaño Tumoral/ Estado ganglionar/ Metástasis
UICC	International Union for Cancer Control
VPH	Virus del Papiloma Humano

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

	<u>Pág.</u>
Figura 1. Lugares anatómicos dentro de la cavidad oral	5
Figura 2. Vista anterior y posterior de la orofarínge	5
Figura 3. Distribución de los cánceres de cavidad oral	8
Figura 4. Distribución de los cánceres de orofarínge	9
Figura 5. Frecuencia de las variantes histológicas de tumores malignos de cavidad oral y orofarínge	12
Figura 6. Abordaje transoral	16
Figura 7. Mandibulectomía marginal	16
Figura 8. Labiomandibulotomía media	17
Figura 9. Clasificación quirúrgica del sistema ganglionar cervical	20
Figura 10. Estadía de la T	32
Figura 11. Estadía de la N	34
Figura 12. Inyección peritumoral del radiotrazador	89
Figura 13. Linfografía donde se identifican la zona de inyección y ganglio centinela	90
Figura 14. SPECT-TAC	91
Figura 15. Sonda Navigator®	92
Figura 16. Gammacámara portátil Sentinella®	93
Figura 17. Tabla de contingencia 2x2	98
Figura 18. Diagrama CONSORT de flujo de pacientes	103
Figura 19. Distribución de la muestra de pacientes por sexo	104
Figura 20. Distribución de la muestra por tamaño y por estadio tumoral	105
Figura 21. Distribución de la muestra por localización tumoral	105
Figura 22. Distribución de ganglios centinelas primarios por niveles cervicales .	109
Figura 23. Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Actuarial Total	112
Figura 24. Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Actuarial daño- específica	113
Figura 25. Diagrama de la distribución de la Afectación ganglionar	125
Figura 26. Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Daño-Específica según AP del cuello	127
Figura 27. Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Daño-Específica según AP del ganglio centinela	128
Figura 28. Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Daño-Específica según tamaño de la metástasis en el ganglio centinela	129
Figura 29. Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Daño-Específica y macrometástasis en el ganglio centinela	130
Figura 30. Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Daño-Específica y micrometástasis en el ganglio centinela	131

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

	<u>Pág.</u>
Tabla 1. Estadíos tumorales del cáncer oral	35
Tabla 2. Tamaños de las partículas utilizadas en la identificación del ganglio Centinela	43
Tabla 3. Dosis de radiación en mSv dependiendo del origen	44
Tabla 4. Metaanálisis de casos T1-T2 N0 M0	59
Tabla 5. Criterios de inclusión en el estudio	82
Tabla 6. Criterios de exclusión mediante TAC	83
Tabla 7. Criterios de exclusión en el estudio	83
Tabla 8. Distribución de la muestra de pacientes por edad	104
Tabla 9. Características tumorales histopatológicas	106
Tabla 10. Tiempos medios de aparición del ganglio centinela por localización	107
Tabla 11. Localización del tumor primario en el drenaje cervical bilateral	107
Tabla 12. Localización por niveles de los ganglios centinelas secundarios	109
Tabla 13. Tabla de contingencia 2x2. Estatus ganglionar cervical	110
Tabla 14. Eventos durante el seguimiento	111
Tabla 15. Causas de muerte. Distribución en relación a la afectación del Ganglio Centinela	111
Tabla 16. Datos de Supervivencia Actuarial total	113
Tabla 17. Datos de Supervivencia Actuarial Daño-Específica	113
Tabla 18. Características de los pacientes con resultado de ganglio centinela falso negativo	116
Tabla 19. Guía para la interpretación de la Razón de Verosimilitud	118
Tabla 20. Parámetros de validez diagnóstica de la BSGC	118
Tabla 21. Impacto del tamaño de la metástasis del ganglio centinela en la enfermedad cervical	120
Tabla 22. Impacto del tamaño de la metástasis del ganglio centinela en la recidiva regional	120
Tabla 23. Impacto de las características tumorales en la afectación del ganglio centinela	121
Tabla 24. Profundidad tumoral en relación a la afectación del ganglio centinela	122
Tabla 25. Regresión Logística Binaria. Impacto de las características tumorales en la afectación del ganglio centinela	122
Tabla 26. Impacto de las características tumorales en la afectación de ganglios no centinelas	123
Tabla 27. Impacto del tamaño de la metástasis en el GC en la afectación de ganglios no centinelas	124
Tabla 28. Regresión Logística Binaria. Impacto de las características tumorales en la afectación de los ganglios no centinelas	124
Tabla 29. Datos relacionados con la Supervivencia Global	126
Tabla 30. Test de Log Rank para Supervivencia Daño-Específica según AP del cuello	127
Tabla 31. Test de Log Rank para Supervivencia Daño-Específica según AP del ganglio centinela	128

Tabla 32. Test de Log Rank para Supervivencia Daño-Específica según tamaño de metástasis del ganglio centinela	129
Tabla 33. Test de Log Rank para afectación del ganglio centinela por Macrometástasis	130
Tabla 34. Medias de Supervivencia para afectación del GC por Macrometástasis ...	131
Tabla 35. Test de Log Rank para afectación del GC por Micrometástasis	131
Tabla 36. Medias de Supervivencia para afectación del GC Micrometástasis	132
Tabla 37. Resultados del análisis Multivariable para Supervivencia Daño-Específica	132
Tabla 38. Resultados del análisis Multivariable para Supervivencia Daño-Específica según ITC-Micrometástasis y Macrometástasis	133

ÍNDICE

ÍNDICE	<u>Pág.</u>
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO	3
1.2. CÁNCER ORAL Y OROFARÍNGEO	5
1.2.1. EPIDEMIOLOGÍA	5
1.2.2. ETIOLOGÍA. FACTORES DE RIESGO	6
1.2.3. CLÍNICA	8
1.2.4. DIAGNÓSTICO	11
1.2.5. PREVENCIÓN	13
1.2.6. TRATAMIENTO	15
1.2.7. PRONÓSTICO.....	27
1.2.8. ESTADIAJE DEL CANCER ORAL Y OROFARÍNGEO	31
1.3. GANGLIO CENTINELA	36
1.3.1. HISTORIA Y PRINCIPIOS BÁSICOS	36
1.3.2. DEFINICIONES DE GANGLIO CENTINELA	38
1.3.3. SUSTANCIAS UTILIZADAS EN LA IDENTIFICACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA.....	40
1.3.3.1. Colorantes	40
1.3.3.2. Tipos de Radiotrazadores	41
1.3.3.3. Protección radiológica en la BSGC	44
1.3.3.4. Técnica combinada	45
1.3.4. APLICACIONES DEL GANGLIO CENTINELA	45
1.3.4.1. Melanoma cutáneo	45
1.3.4.2. Cáncer de mama	47
1.3.4.3. Cáncer oral y orofaríngeo	49
1.3.4.4. Tumores gastrointestinales	49
1.3.4.5. Tumores urológicos	50
1.3.4.6. Tumores ginecológicos	51
1.3.4.7. Cáncer de pulmón	53
1.4. BSGC EN EL CÁNCER ORAL Y OROFARÍNGEO	54
1.4.1. VENTAJAS RESPECTO A LA DISECCIÓN CERVICAL ELECTIVA	54
1.4.2. INDICACIONES / CONTRAINDICACIONES	55
1.4.3. ASPECTOS CONTROVERTIDOS	56
1.4.3.1 Tumores de gran tamaño (T3-T4)	56
1.4.3.2. Pacientes que han recibido tratamiento previo	56
1.4.3.3. El papel de las micrometástasis	56
1.4.4. LA BSGC COMO UNICO MÉTODO DE ESTADIAJE	57
1.4.5. SERIES DE CASOS PUBLICADAS POR AUTORES ESPAÑOLES	59
2. JUSTIFICACIÓN Y ACREDITACIONES	63
2.1 JUSTIFICACIÓN	65
2.2 ACREDITACIONES	69
3. HIPÓTESIS	71

4. OBJETIVOS	75
5. MATERIAL Y MÉTODO	79
5.1. ÁMBITO DE ESTUDIO	81
5.2. PERIODO DE ESTUDIO	81
5.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO	81
5.3.1. Criterios de inclusión	81
5.3.2. Criterios de exclusión	82
5.4. TAMAÑO MUESTRAL	84
5.5. VARIABLES DE ESTUDIO	84
5.6. TRATAMIENTO	89
5.6.1. Preoperatorio	89
5.6.2. Quirúrgico	91
5.6.3. Postoperatorio	94
5.6.4. Estudio de anatomía patológica	94
5.7. MÉTODOS ESTADÍSTICOS UTILIZADOS	97
6. RESULTADOS	101
6.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA	103
6.1.1. Características demográficas de la muestra	103
6.1.2. Características de los tumores	104
6.1.3. Datos obtenidos durante la linfografía	106
6.1.4. Datos obtenidos durante el procedimiento quirúrgico	108
6.1.5. Datos relacionados con el estudio anatomopatológico	110
6.1.6. Datos relacionados con el seguimiento	110
6.2. VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DE LA BSGC.....	114
6.3. IMPACTO DEL TAMAÑO DE AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GANGLIO CENTINELA SOBRE LA INDICACIÓN DE DISECCIÓN CERVICAL	119
6.4. ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LAS CARACTERÍSTICAS TUMORALES EN LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DE LOS GANGLIOS CENTINELAS Y NO CENTINELAS	121
6.4.1. Análisis del impacto de las características tumorales en la afectación metastásica de los ganglios centinelas	121
6.4.2. Análisis del impacto de las características tumorales en la afectación metastásica de los ganglios no centinelas (disección cervical)	123

6.5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	126
6.5.1. Supervivencia Global	126
6.5.2. Supervivencia Actuarial Daño-Específica	126
6.5.3. Análisis Multivariable (Modelo de Cox)	132
7. DISCUSIÓN	135
7.1. VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DE BSGC	139
7.2. IMPACTO DEL TAMAÑO DE LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GANGLIO CENTINELA SOBRE LA INDICACIÓN DE DISECCIÓN CERVICAL	147
7.3 IMPACTO DE LAS CARACTERÍSTICAS TUMORALES EN LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DE LOS GANGLIOS CENTINELAS Y NO CENTINELAS	152
7.3.1 Impacto de las características tumorales en la afectación metastásica de los ganglios centinelas	151
7.3.2 Impacto de las características tumorales en la afectación metastásica de los ganglios no centinelas	153
7.4 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	155
8. CONCLUSIONES	159
9. BIBLIOGRAFÍA	163
10. ANEXOS	183
ANEXO I. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	185
ANEXO II. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	186
ANEXO III. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	187
ANEXO IV. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	188
ANEXO V. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PROCEDIMIENTO	189
ANEXO VI. INFORME COMITÉ ÉTICO	194
ANEXO VII. ACREDITACIONES CURRICULARES	195

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

El cáncer es todavía una de las enfermedades más temidas en la actualidad, ya que representa la segunda causa de muerte en los países desarrollados. Agrupa una serie de afecciones distintas, con la característica común de presentar una multiplicación anárquica de células, con una etiopatogenia multifactorial y con características histológicas de malignidad.

Empleamos el término de cáncer de cabeza y cuello para aquellas neoplasias malignas localizadas en cavidad oral incluyendo los labios, cavidad nasal, senos paranasales, faringe, laringe y glándulas salivares. Los tumores de origen cutáneo también son incluidos por la mayoría de los autores, pero no se incluyen tumores oculares, ni intracraneales, ni aquellas neoplasias de origen endocrino o linfático¹. Los sarcomas, tanto de origen conectivo, como vascular o neural también deben ser incluidos entre las neoplasias de cabeza y cuello, así como las metástasis a distancia que asientan en los huesos maxilares o en las membranas mucosas del tracto aero-digestivo superior¹.

El cáncer de cabeza y cuello es el 6º cáncer más frecuente del mundo, representando aproximadamente el 6% de todos los casos y se estiman 650.000 nuevos casos, así como 350.000 muertes en el mundo cada año debidas a esta enfermedad¹.

Más del 95% de estos cánceres de cabeza y cuello son carcinomas epidermoides, originados a partir del epitelio de la mucosa que recubre el tracto aerodigestivo superior, y está fuertemente asociado con ciertos factores de riesgo como el consumo de tabaco, alcohol, dietas pobres en vitaminas, antioxidantes y minerales, radiación ultravioleta, y exposición ocupacional a radiación o a carcinógenos químicos¹. También se ha descrito un riesgo incrementado cuando existe infección asociada por ciertos virus como los subtipos 16 y 18 del virus del papiloma humano y el virus de Epstein-Barr¹.

La mayoría de los pacientes son diagnosticados en la 6ª-7ª década de la vida. Se presenta en varones con una frecuencia casi tres veces superior que en mujeres, diferencia que va desapareciendo en los últimos años, sobre todo por el aumento en el consumo de tabaco en las mujeres. El 40% de los carcinomas de cabeza y cuello ocurren en la cavidad oral, el 25% en la laringe, el 15% en oro-hipofaringe, el 17% en las glándulas salivares y el 3% en otras localizaciones².

Este tipo de cáncer tiene con frecuencia un comportamiento agresivo y el diagnóstico suele realizarse de forma tardía, con lesiones de considerable tamaño e invasivas en profundidad. Esto se debe a que son tumores con tendencia a la invasión local sin apenas barreras en su propagación y con capacidad para metastatizar en los ganglios linfáticos regionales. De hecho a menudo es la metástasis ganglionar la primera y a veces, la única manifestación de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Sin embargo las metástasis a distancia, son poco frecuentes, ocurriendo en un 4%-26% ².

Por tanto, podemos decir que se trata de una patología de gran trascendencia, debido a su incidencia y a las repercusiones funcionales y estéticas que conlleva, tanto por el tumor en sí como por el tratamiento. Además presenta unos índices de supervivencia pobres y que no han mejorado en las tres últimas décadas¹, a pesar de las distintas modalidades terapéuticas (cirugía, radioterapia y quimioterapia). La diversidad es su característica predominante, diversidad en los factores etiológicos, en las formas de presentación y localización, en los tipos histológicos, así como diferencias en el enfoque terapéutico y pronóstico.

Independientemente de las particularidades de cada localización, el objetivo principal del tratamiento es la supervivencia del paciente minimizando las secuelas. Por tanto, el tratamiento deberá ir dirigido al tumor evitando la recidiva local, al cuello para evitar la recidiva regional y a la reconstrucción para conseguir los mejores resultados estéticos y funcionales.

Las opciones terapéuticas disponibles son: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, cada una de ellas con indicaciones específicas pero que en muchos casos se complementan. Las alternativas fundamentales son la cirugía y la radioterapia. Es difícil establecer de forma definitiva la superioridad de una sobre otra debido a la heterogeneidad del cáncer de cabeza y cuello, a la escasez de registros oncológicos fiables y a la dificultad de realizar ensayos clínicos randomizados. Sin embargo, la decisión terapéutica ha de ser estudiada individualmente por un comité de tumores, siguiendo protocolos oncológicos previamente establecidos, pero teniendo en cuenta el estado general del paciente, el estadio clínico de la enfermedad y la capacidad del paciente para adaptarse a las alteraciones de la vía aerodigestiva.

1.2. CÁNCER ORAL Y OROFARÍNGEO

1.2.1 EPIDEMIOLOGÍA

La cavidad oral es la parte de las vías respiratorias y digestivas altas que comienza en los labios y termina en el borde posterior del paladar duro (Fig1). Está revestida por epitelio pavimentoso con glándulas salivales menores intercaladas. La cavidad oral contiene también las estructuras alveolodentarias, con las arcadas dentales superior e inferior.

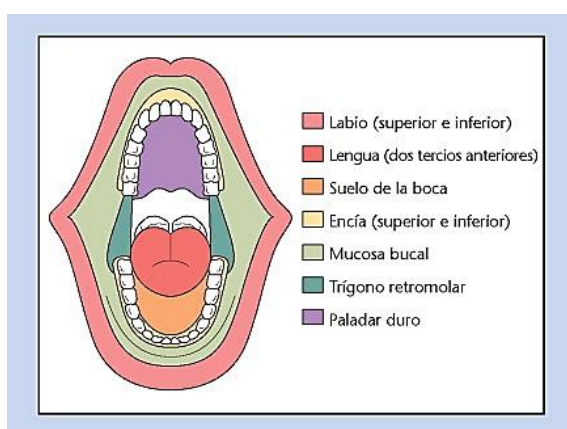


Figura 1. Lugares anatómicos dentro de la cavidad oral. Tomada de Cirugía y oncología de cabeza y cuello Jatin P. Shah. 3ª Ed.

La orofarínge comienza en el borde anterior del paladar blando y se extiende en sentido posterior. Incluye el paladar blando, las fosas amigdalinas de ambos lados, la pared faríngea posterior y el tercio posterior de la base de la lengua (Fig 2).

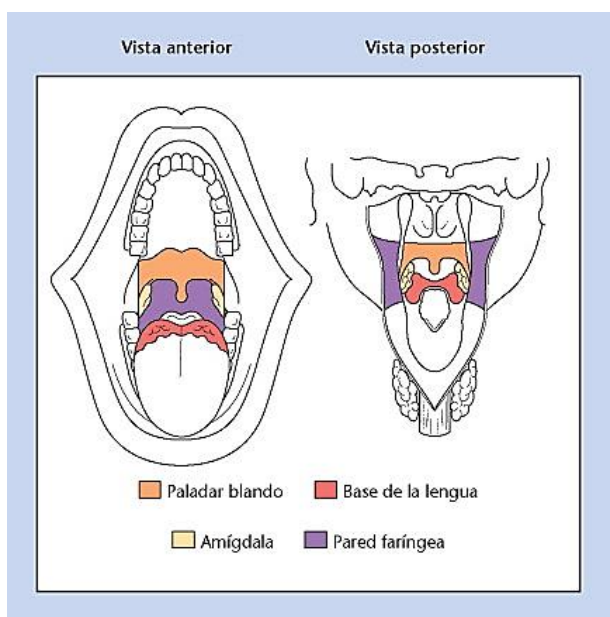


Figura 2. Vista anterior y posterior de los lugares anatómicos dentro de la orofarínge. Tomada de Cirugía y oncología de cabeza y cuello Jatin P. Shah. 3ª Ed.

El carcinoma epidermoide, representa el 91% de todos los tumores primarios de la cavidad oral y orofaringe², pero debido a las demás estructuras anatómicas presentes, podemos encontrar aunque en menor porcentaje tumores procedentes de las glándulas salivares menores, o bien de origen dental, linfoide, óseo o neurovascular².

El cáncer oral es un tumor cada vez más frecuente dentro del grupo de los tumores de cabeza y cuello y constituye el 2-4% de todos los tumores malignos del organismo². Cada año son diagnosticados entre 405.000 y 575.000 nuevos casos de cáncer oral y orofaríngeo en el mundo, de los que dos tercios pertenecen a países desarrollados¹. En Estados Unidos, según datos de la SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*), existe una incidencia de 36.000 casos/año con un incremento del 50% en los últimos 20 años, pasando del 7,5% en 1987 al 11% en 2007, siendo el responsable de unas 7.000 muertes al año³.

La Unión Europea tiene una incidencia global de cáncer oral de 66.500 casos/año. Francia y Hungría son los países con tasas más altas, siendo Grecia y Chipre los menos afectados por esta enfermedad⁴. En España padecemos una prevalencia de 11-15 casos por 100.000 en hombres y 2,1-6 casos por 100.000 en mujeres. Se trata de una prevalencia que nos sitúa en el tercer puesto de la Unión Europea⁴.

1.2.2 ETIOLOGÍA. FACTORES DE RIESGO

Esta enfermedad no es provocada por un agente causal único, sino que diversos factores medioambientales concurren de manera sinérgica sobre un sustrato interno predispuesto⁴. Los factores de riesgo relacionados con el cáncer oral son:

1. **Tabaco.** Se trata del principal factor de riesgo y aparece en el 90% de los pacientes que sufren carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Su efecto es dosis dependiente en relación al tiempo y la cantidad fumada. En cualquiera de sus presentaciones (cigarrillos, puros, pipa, tabaco de mascar) ha demostrado su alto potencial carcinogénico sobre la mucosa oral, faríngea o laríngea. El riesgo relativo para los fumadores es siete veces mayor que para los no fumadores. Para los exfumadores el riesgo se reduce a la mitad a partir de los 3 años de abstinencia.

2. **Alcohol.** Tiene un efecto sinérgico con el tabaco, potenciando sus efectos. Aunque no existe evidencia científica de que algún tipo de bebida alcohólica en concreto sea de mayor riesgo, si se relaciona un mayor riesgo a un mayor consumo. El mayor riesgo lo presentan los consumidores importantes de alcohol y tabaco. Se estima que el tabaco y el alcohol son los responsables del 75% de estos cánceres primarios y también son los responsables de la aparición de segundos tumores primarios ⁴.

3. **Lesiones precancerosas.** Para la OMS una lesión precancerosa es un tejido morfológicamente alterado en el que el cáncer oral puede aparecer más fácilmente que en el tejido equivalente de apariencia normal ⁴. Es frecuente encontrar que el cáncer orofaríngeo asienta sobre lesiones como la leucoplasia, eritroplasia oral y fibrosis submucosa.

La leucoplasia es la lesión premaligna oral más frecuente, transformándose en cáncer en un 2.4-7.5% de los casos, mientras que la eritroplasia y leucoplasia moteada, aunque son menos frecuentes, presentan los índices más altos de transformación maligna con un 10% por año ^{4,5}.

4. **Mala higiene bucal.** Hay suficiente evidencia en la literatura que concluye que una mala higiene bucal está asociada con un riesgo incrementado de cáncer orofaríngeo. Las alteraciones dentarias y las prótesis mal ajustadas actuarían provocando microtraumatismos de repetición sobre la mucosa oral de forma que la irritación traumática y crónica podría tener un efecto carcinógeno ⁴. Parece ser que el riesgo de cáncer orofaríngeo es inversamente proporcional al uso de medidas estrictas de higiene, entre las que se incluyen el uso frecuente del cepillado dental y las visitas habituales al dentista.

5. **Virus.** Actualmente el virus del papiloma humano (VPH), es el factor de riesgo que despierta mayor interés científico. Se relaciona la infección por VPH con tumores en pacientes más jóvenes que no son fumadores, ni consumidores de alcohol ni tampoco están inmunodeprimidos. El virus del papiloma humano, sobre todo los grupos VPH 16 y VPH 18, ha sido detectado en un 25% de los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, especialmente en orofaringe y en menor proporción en cavidad oral y laringe ^{4,5}.

6. **La dieta.** Se ha sugerido que una dieta pobre en carotenos, retinoides y vitamina E debe aumentar el riesgo de cáncer orofaríngeo y que la vitamina C tiene un papel protector. Existen estudios donde establecen un riesgo alto de asociación entre el cáncer oral y los niveles bajos de vitamina C⁶. Otro factor relacionado es el índice de masa corporal, aunque en este caso se ha demostrado que un bajo IMC de forma crónica es un marcador biológico de deficiencias nutricionales, pero secundario al abuso del alcohol y tabaco, al menos en los países desarrollados⁶.

7. **Otras.** Otras patologías relacionadas con el cáncer orofaríngeo son la sífilis y la candidiasis crónica⁴. Sin embargo no existen estudios bien controlados al respecto.

1.2.3 CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas del cáncer orofaríngeo van a depender de la localización de la lesión y del estadio evolutivo en el momento del diagnóstico⁴. Cuando el cáncer afecta la porción más anterior de la cavidad oral, es frecuente que asiente en los dos tercios anteriores de la lengua y/o en el suelo de la boca (Fig 3), mientras que en las regiones posteriores se dan con frecuencia afectaciones a nivel de base de lengua que pueden invadir la amígdala y sus pilares, el paladar blando e hipofaringe (Fig 4).

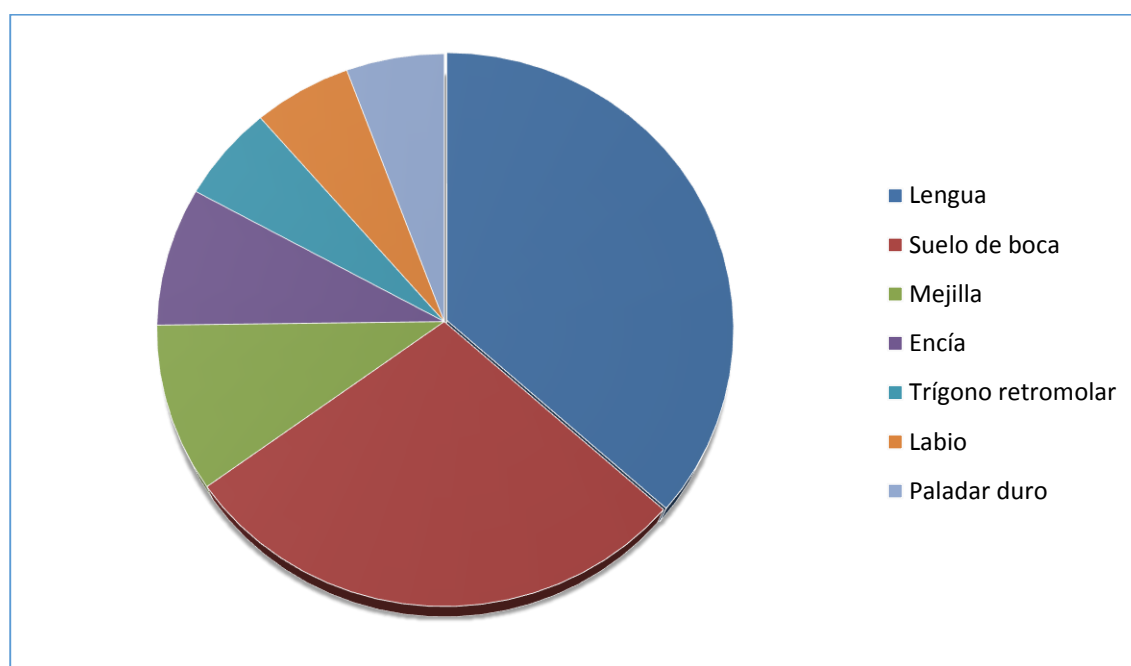


Figura 3. Distribución por localizaciones de los cánceres primarios de cavidad oral

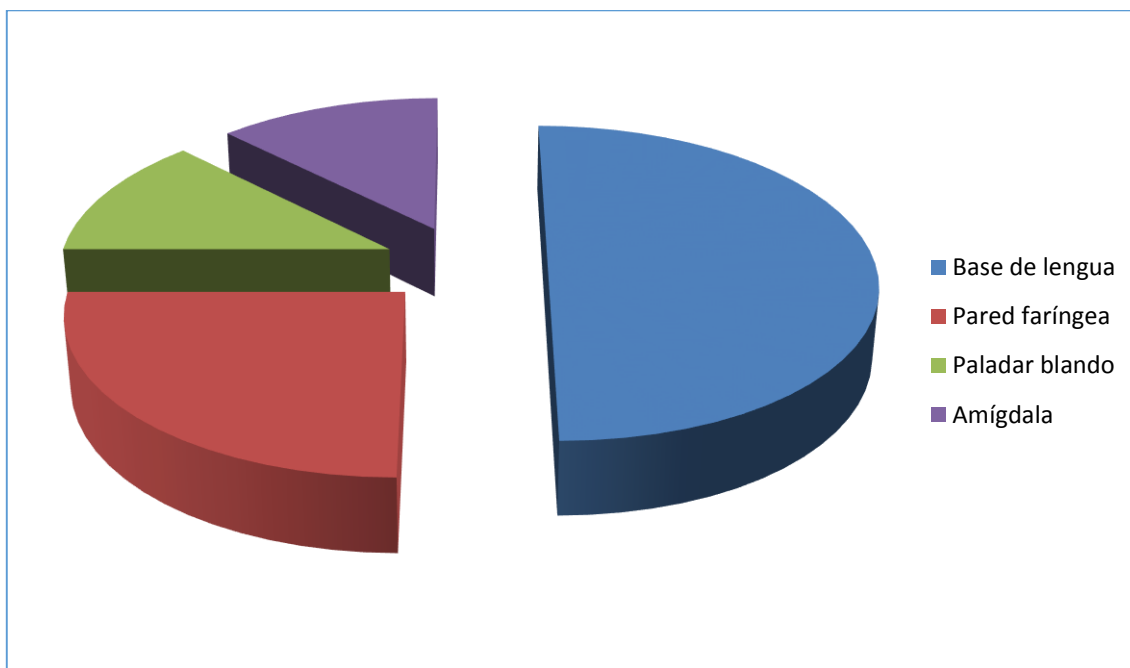


Figura 4. Distribución por localizaciones de los cánceres primarios de la orofarínge

Los intentos para describir el origen de estos tumores son frustrantes debido a que no respetan los límites anatómicos y no existen barreras linfáticas ni de otro tipo en la extensión de la enfermedad. Con frecuencia, el diagnóstico se realiza en estadios avanzados ya que estas lesiones tienden a invadir temprana y profundamente las estructuras adyacentes; debido a esto podemos subestimar en el examen clínico la verdadera extensión del tumor.

El carcinoma oral afecta predominantemente a una población de edad media o avanzada, situándose la edad promedio en torno a los 62 años. El riesgo se incrementa con la edad del paciente, al existir una relación importante con el envejecimiento. Es más frecuente en el hombre con un ratio hombre/mujer de 3:1, aunque los cambios en el estilo de vida de las mujeres están reduciendo las diferencias entre ambos géneros. Aún así el incremento del cáncer oral entre las mujeres no es tan significativo como en el cáncer de pulmón donde casi se ha igualado a los hombres. Este hecho sugiere que además del factor clásico del tabaco existen otros factores que influyen de manera muy importante en la carcinogénesis¹.

Su aspecto macroscópico es casi siempre ulcerativo y con menor frecuencia exofítico o con formas mixtas pero en todo caso son siempre lesiones infiltrativas. En general, las características clínicas de la lesión son suficientes para indicar la necesidad de una biopsia con el fin de establecer un diagnóstico histológico.

En cuanto a la localización, la lengua y el suelo de la boca son las localizaciones más habituales de los carcinomas epidermoides primarios de la cavidad oral en el mundo occidental. El triángulo retromolar y la mucosa oral son, sin embargo, las localizaciones primarias más frecuentes en aquellas partes del mundo donde están más extendidos los hábitos de masticar tabaco y nuez de betel⁷.

Cuando la lesión afecta a la porción anterior de la cavidad oral, en concreto los dos tercios anteriores de la lengua y porción anterior del suelo de la boca, el síntoma principal, suele ser la presencia de una úlcera, a menudo indolora. Sin embargo, cuando la lesión aparece en orofaringe, la tumoración no siempre es reconocida por el paciente y el dolor experimentado suele ser el síntoma de aviso.

El crecimiento progresivo del tumor lleva a la afectación de otras estructuras anatómicas y a la aparición de nueva sintomatología como otalgias (por la relación del nervio lingual con el nervio cuerda del tímpano), hipersalivación, fotor, cierta inmovilidad de la lengua, alteraciones fonatorias y deglutorias e hipoestesia de los nervios linguales y mentonianos.

En su evolución, las metástasis linfáticas son frecuentísimas, aunque no sean palpables en la primera exploración. El drenaje linfático regional de la cavidad oral y la orofaringe se establece hacia grupos de ganglios linfáticos regionales específicos, de modo que según la localización primaria del tumor, podemos predecir donde se va a producir la metástasis linfática⁴. En general podemos decir que los tumores que asientan en las porciones más anteriores de la cavidad oral, van a metastatizar hacia ganglios del grupo submentoniano y submandibular mientras que las porciones medias o laterales lo harán hacia los grupos yugular superior y medio⁴. Por otro lado, la región más posterior (orofaringe), tiene una gran riqueza linfática con un importante drenaje hacia ganglios del grupo yugular superior, medio e inferior, ipsilaterales a la lesión. Por último hay que señalar que aquellos tumores localizados en la proximidad de la línea media de cualquier localización, tiene más posibilidades de producir metástasis bilaterales o contralaterales⁴.

Si las metástasis cervicales se producen, lo habitual es que estas ocurran de forma ordenada y secuencial a lo largo de los distintos niveles cervicales, sin embargo, la experiencia nos indica que las metástasis de estos tumores no siempre siguen los caminos establecidos y en relación a esto se define el término de “el salto del escalón” cuando los ganglios afectados por la enfermedad metastásica no son los esperados según el orden de progresión de la enfermedad⁸.

Otra dificultad añadida es la presencia de metástasis cervicales subclínicas en el momento del diagnóstico que oscila entre el 20 %-35%⁸ dependiendo del tamaño e invasión tumoral.

Las metástasis a distancia son menos frecuentes que las metástasis cervicales, con una incidencia en torno al 10%⁹. El sitio más frecuentemente afectado es el pulmón en un 78% de los casos. La aparición de metástasis a distancia está directamente relacionada con el tamaño tumoral y la afectación ganglionar cervical⁹.

1.2.4 DIAGNÓSTICO

Para la detección del cáncer de cavidad oral y orofaríngeo, la evaluación clínica es el mejor método de exploración^{1,4}. La ocultación del suelo de la boca por la lengua y los dientes es la causa de que el cáncer de esta localización, al igual que el cáncer de base de lengua, permanezca oculto más tiempo y el diagnóstico sea más tardío. En el resto de localizaciones de la cavidad oral la simple visión directa de la misma nos pone de manifiesto la lesión cancerosa. La endoscopia directa e indirecta se utiliza para descartar la presencia de segundas neoplasias en el tracto aerodigestivo, establecer el diagnóstico del cáncer de base de lengua permitiendo la inspección y la toma de biopsia así como determinar la extensión de la enfermedad^{1,4}.

Su diagnóstico de certeza es a través del estudio histológico de una muestra tomada mediante biopsia incisional, o en sacabocados, de la lesión, reservando la punción-aspiración para las lesiones profundas y las adenopatías⁴. Es poco aconsejable realizar la biopsia escisional en este tipo de tumores ya que dado su carácter de malignidad debe realizarse con amplios márgenes quirúrgicos.

La mayoría de los cánceres de la cavidad oral son carcinomas epidermoides (Fig 5), con unas cifras que oscilan entre el 80 y el 95% de los casos¹.

Hay que reseñar que el carcinoma epidermoide del suelo de boca y cara ventral y lateral de lengua, requieren un seguimiento especial por presentar recidivas en un alto porcentaje. Una rara variedad histológica es el carcinoma verrugoso¹⁰, que representa el 5,3% de todas las lesiones malignas. Es un tipo de carcinoma epidermoide con características clínicas e histológicas propias, con escasa capacidad para invadir localmente y para desarrollar metástasis cervicales ganglionares¹⁰. Otras dos variedades infrecuentes, de gran malignidad y por tanto de mal

pronóstico, son el carcinoma epidermoide basaloide y el carcinoma fusocelular sarcomatoide^{1,4}. Esta región también puede presentar neoplasias malignas de otras estirpes histológicas, aunque con menor frecuencia que los anteriormente señalados.

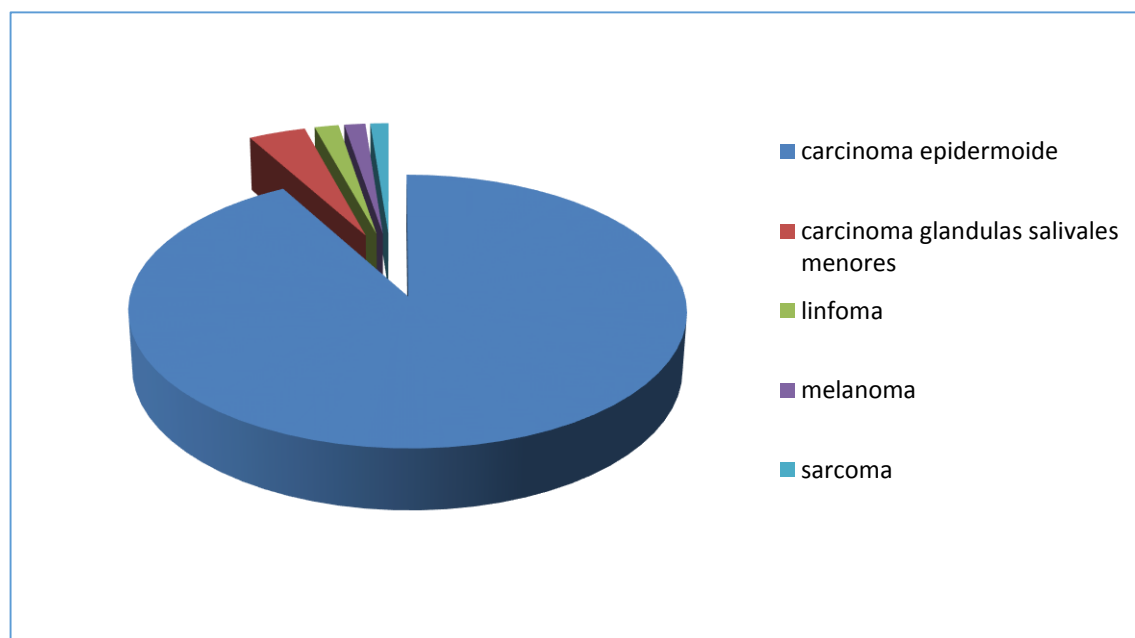


Figura 5. Frecuencia de las variantes histológicas de tumores malignos primarios de la cavidad oral y la orofarínge.

Una vez confirmado el diagnóstico de cáncer de cavidad oral a través del estudio histológico, el siguiente paso es determinar, lo más exactamente posible, su extensión, tanto a nivel local como regional, ya que la invasión a distancia es bastante rara en estos tumores. Es importante realizar un diagnóstico de extensión, ya que nos va a proporcionar información sobre el estadio tumoral, la resecabilidad del tumor, las posibilidades reconstructivas del defecto, el pronóstico y sobre las secuelas que tendrá que afrontar el paciente.

Las técnicas que más información aportan a este respecto son la tomografía computarizada, la resonancia nuclear magnética, la ortopantomografía, los ultrasonidos y la tomografía por emisión de positrones (PET). Se realizarán para delimitar áreas de afectación tumoral y/o para evaluar las posibles metástasis cervicales ocultas a la palpación. Sin embargo, es importante reseñar que ninguna de estas pruebas diagnósticas puede sustituir a la inspección y palpación clínica, aunque sí son complementarias.

Se ha propuesto la utilización de panendoscopias (nasofaringolaringoscopia, esofagoscopia y broncoscopia) como métodos de diagnóstico de los segundos y terceros tumores primarios, ya

que pueden ocasionar un cambio de actitud terapéutica frente al tumor primario, aunque su indicación como prueba de rutina es muy debatida¹¹.

1.2.5 PREVENCIÓN

El mejor tratamiento del cáncer de cavidad oral y orofaringe es en general su prevención y el diagnóstico en estadios precoces. Podemos realizar una prevención primaria del cáncer tratando de disminuir o suprimir los factores de riesgo en la población, siendo fundamental en el cáncer oral, las campañas desarrolladas contra el tabaco y el control del consumo de alcohol así como una información sanitaria adecuada.

Sin embargo, hay pocos programas de prevención primaria del cáncer oral donde la relación coste-efectividad sea aceptable. Lo ideal en el estudio de la prevención del cáncer sería un ensayo clínico directo mediante un estudio clínico donde se demostrara la reducción de la incidencia del cáncer oral al suprimir el factor de riesgo, sin embargo la mayoría de los cánceres son poco frecuentes en la población sana. Esto y otros problemas logísticos lo hacen imposible de realizar, por lo que la mayoría de los estudios son indirectos. Por todo ello el objetivo fundamental es evitar el uso del tabaco y establecer nuevos hábitos de vida.

Muchos autores tratan de realizar una prevención secundaria del cáncer oral impidiendo la interacción de los factores de riesgo con el ADN celular. Esta prevención secundaria se basa en la quimioprevención¹². Se define cómo el uso de sustancias químicas naturales o sintéticas para revertir o suprimir la progresión carcinógena de una lesión cancerizable a una lesión maligna invasiva y la aparición de segundos tumores primarios¹². Entre las sustancias químicas usadas están, particularmente, los llamados antioxidantes (betacarotenos, la vitamina E) (frutas y verduras), vitamina A y retinoides (ácido 13 cis-retinoico)¹².

Estos estudios publicados afirman que los retinoides, beta-carotenos y vitamina E tienen propiedades que inhiben la carcinogénesis, sin embargo el mecanismo por el que lo realizan no es conocido aún. Demuestran que los fumadores de cigarrillos tienen niveles de carotenos y vitamina E en plasma y en las células de la mucosa oral más bajos que los no fumadores (estas diferencias ocurren a pesar de los hábitos alimenticios) y que, en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello y lesiones cancerizables donde existen una disminución del RAR (beta receptor

para el ácido retinoico), los retinoides aumentan los niveles de dicho receptor, lo que se asocia con una buena respuesta al agente reduciendo la formación y la frecuencia de lesiones cancerizables.

Sin embargo estos estudios son criticables en cuanto a la elección del agente ya que las lesiones cancerizables tienen un bajo potencial de transformación maligna, por lo que no se justifica el uso de un agente con toxicidad moderada e incluso elevada; sólo se explicaría este uso en la población de alto riesgo (leucoplasia moteada, eritroplasia y displasia)¹².

Otra forma de prevención del cáncer oral es mediante la prevención terciaria¹³. Consiste en la actuación temprana sobre las lesiones cancerizables y sobre quienes presentan signos clínicos sospechosos de cáncer oral, así como sobre la recurrencia de tumores primarios y la aparición de segundos o terceros tumores primarios en el aparato respiratorio y digestivo. La detección precoz de lesiones cancerizables y su control es una importante estrategia dentro de la prevención del cáncer oral. El objetivo es establecer medidas para evitar el desarrollo del cáncer y no la eliminación de la lesión cancerizable en sí, ya que estas no son letales ni mórbidas y se asocian a un porcentaje bajo de transformación maligna. Su prevención se basa en programas de examen dental y de tejidos blandos, que se realicen de forma anual en las distintas empresas de trabajo por profesionales especializados a los grupos de alto riesgo (varones de edad mayor de 40 años, fumadores de 20 cigarros o más y bebedores importantes).

Los segundos tumores primarios ocurren en un 10-30% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello¹⁴ y con frecuencia causan su muerte. Esto trata de explicarse a través del concepto de carcinogénesis ampliada, es decir la aparición de múltiples neoplasias malignas de origen independiente por la exposición de un epitelio semejante a un único agente carcinógeno (tabaco). En la literatura publicada, se han revisado los distintos factores que influyen en el desarrollo de estos segundos tumores, implicando los carcinógenos del tabaco, alteraciones genéticas, mutación del gen p53 y disminución de la expresión RAR-beta (receptor del ácido retinoico). Estos cambios se han encontrado al analizar el tejido tumoral, el tejido adyacente al tumor, las lesiones cancerizables e incluso el tejido sano en la población de alto riesgo¹⁴. Estos biomarcadores serían útiles para detectar los individuos de riesgo para desarrollar segundos o terceros tumores dentro de la población de alto riesgo, así como para determinar la respuesta de estos tumores a la quimioprevención.

1.2.6 TRATAMIENTO

A pesar de las medidas preventivas, actualmente la incidencia del cáncer de cavidad oral sigue aumentando en los países desarrollados. Lo habitual es diagnosticar la enfermedad en estadios avanzados, y debido a las distintas opciones terapéuticas disponibles, es importante el abordaje multidisciplinar, donde la cirugía y la radioterapia tienen el papel más importante; quedando indicada la quimioterapia para los tumores localmente avanzados o metastásicos como tratamiento coadyuvante o neoadyuvante⁴. Por ello, cada vez es más frecuente la formación de las comisiones oncológicas en los hospitales, que tratan de establecer protocolos diagnósticos y de tratamiento contra esta enfermedad para tratar de mejorar los índices de supervivencia. Estos protocolos se basan, fundamentalmente, en la localización y el estadio tumoral del paciente ⁴.

El tratamiento del cáncer de cavidad oral y orofaringe, se basa en el control de la enfermedad local o tumor primario, y de la enfermedad regional a nivel de los ganglios linfáticos regionales.

Las opciones disponibles para el tratamiento del tumor son: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia; que juntas o por separado pueden ser utilizadas con finalidad curativa o paliativa. Una de las ventajas de la radioterapia y la quimioterapia es la posibilidad de intentar curar sin los efectos de la cirugía, que en ocasiones puede dejar afectada la funcionalidad del órgano⁷. Sin embargo, transcurridos tres meses de esos tratamientos, sobre todo de la radioterapia, es más dificultosa la cirugía por los efectos secundarios, que incluyen fibrosis, déficit de vascularización y de la capacidad de cicatrización^{4,7}.

Tratamiento Quirúrgico

El tratamiento quirúrgico del cáncer de cavidad oral es el más utilizado y hasta ahora el más eficaz. Se realiza como tratamiento primario de la lesión o tras el fracaso de la radioterapia (enfermedad residual o recidiva). Sin embargo, la cirugía de rescate ofrece menores posibilidades de curación que la cirugía electiva⁷.

Se precisa un estudio preoperatorio meticuloso que permita conocer el alcance de la enfermedad y anticipar el defecto quirúrgico, para ello además de la exploración clínica del paciente, disponemos de diferentes pruebas de imagen como ortopantomografía, TAC y RMN. La

evaluación preoperatoria del estado dental es fundamental, pudiéndose realizar las extracciones pertinentes durante la cirugía. Para grandes resecciones puede ser necesaria la traqueostomía.

Existen diferentes abordajes quirúrgicos⁷ que se seleccionarán en función de los hallazgos tumorales:

- Transoral: para lesiones pequeñas y superficiales con márgenes bien definidos.
- Resecciones compuestas con mandibulectomía: resección de la lesión primaria, mandibulectomía con tejido blando adherido, en continuidad con el vaciamiento ganglionar cervical.
- Labiomandibulotomía media y paramedia: permite una buena exposición tanto para la exéresis como para la reconstrucción de lesiones laterales de la base de lengua y la orofaringe.
- Mandibuloglosotomía media o abordaje de “Trotter”: para lesiones de base de lengua.

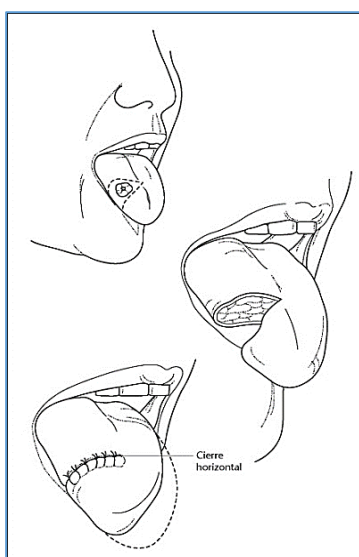
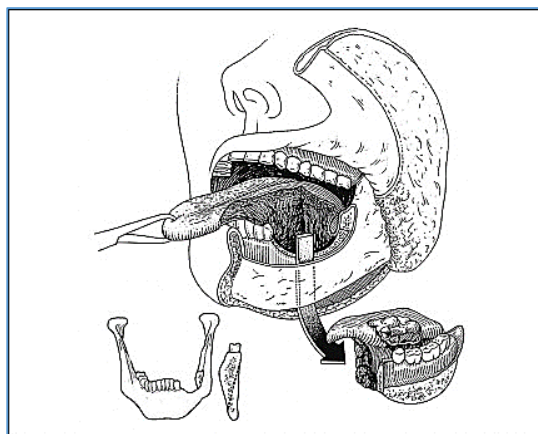


Figura 6. Abordaje transoral.- los tumores pequeños de la cavidad oral son adecuados para la escisión vía oral

Figura 7.-Representación de la mandibulectomía marginal para el tratamiento del cáncer de suelo de boca.



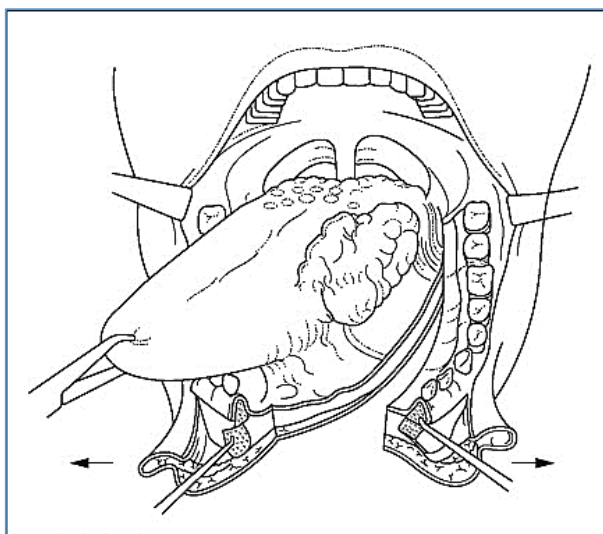


Figura 8.- Labiomandibulotomía media. Abordaje quirúrgico con conservación de la mandíbula para obtener acceso a tumores voluminosos de la cavidad oral y orofaríngea

Exéresis de la lesión primaria

La extirpación de la lesión debe ser amplia en superficie y en profundidad, englobando a los tejidos blandos y duros afectados por el tumor o próximos a él. Se considera cirugía radical a la exéresis tumoral realizada a más de 1 cm del límite de la lesión primaria. Se considera margen afecto si encontramos carcinoma o carcinoma in situ a menos de 0.5 cm del margen de la lesión. Ante un margen afecto postquirúrgico, las opciones terapéuticas son la ampliación del margen si es técnicamente factible, o bien radioterapia postoperatoria sin que haya evidencia clínicamente significativa de que mejore la supervivencia.

Las técnicas empleadas en las resecciones quirúrgicas, son la glosectomía parcial, hemiglosectomía o glosectomía total, cuando se afecta la lengua, así como resecciones parciales o totales de cualquier otra porción de la mucosa oral (suelo de boca, encía, trigono retromolar, pilar amigdalino, etc..). Si en su evolución, la lesión maligna afecta mandíbula, es necesario realizar una ostectomía marginal, segmentaria o hemimandibulectomía. Por la misma razón en los cánceres avanzados de base de lengua puede ser necesario realizar una laringuectomía supraglótica extensa o una laringuectomía total.

Después de la extirpación del tumor, puede ser necesario realizar técnicas reconstructivas del defecto, así como la disección cervical, ya que son tumores que pueden dar metástasis cervicales. Los cánceres de pequeño tamaño permiten el cierre directo o por segunda intención del defecto creado; sin embargo cuando el tamaño del tumor es mayor son necesarias las técnicas reconstructivas, sobre todo con fines estéticos y funcionales.

Estas técnicas han supuesto un gran avance para el cirujano oral y maxilofacial porque nos permiten extirpar la lesión con márgenes de seguridad, aceptables oncológicamente y al mismo tiempo conseguir una mejor integridad anatómica y funcional y adaptación social del paciente. Los tejidos que necesitamos reponer tras una extirpación en esta región son, el epitelio (para restaurar el defecto mucoso), y/o el músculo (para restaurar el movimiento o el grosor) y/o el hueso (para proporcionar soporte esquelético).

Para conseguirlos, los elementos de reconstrucción utilizados son desde los injertos libres (óseos o cutáneos), los colgajos locales y los colgajos regionales (miocutáneos, fasciocutáneos, osteomiocutáneos o musculares puros pediculados), hasta los colgajos libres microvascularizados, así como los materiales aloplásticos.

En tumores avanzados, el tratamiento más aceptado y con el que se obtienen los mejores resultados en supervivencia, es la cirugía combinada con la radioterapia⁷.

Tratamiento del cuello

El tratamiento de las adenopatías cervicales metastásicas comprende diferentes modalidades: la cirugía, la radioterapia y la vigilancia cervical. En los protocolos de tratamiento quirúrgico de estos tumores y debido al riesgo que existe de metástasis oculta (entre el 15- 20%), se suele asociar a la extirpación de la lesión, la disección cervical de forma electiva⁷.

La disección cervical consiste en la resección en bloque del tejido celuloganglionar del cuello. Fue descrita por Crile en 1906¹⁵ y se ha ido manteniendo y evolucionando hasta nuestros días. Ha constituido un paso importante en el tratamiento quirúrgico del cáncer de cabeza y cuello y está justificada porque, tras la extirpación local aislada de la tumoración primaria, la causa más frecuente de fracaso en el tratamiento es la aparición de adenopatías cervicales metastásicas que empeoran el pronóstico.

Existe una clasificación quirúrgica del sistema ganglionar cervical según el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* y *TNM Staging of Head and Neck Cancer/ Neck Dissection Classification*¹⁶ que se detalla a continuación.

Nivel I

Ia Grupo submandibular. Ganglios de la zona triangular limitada por los vientres anterior y posterior del músculo digástrico y el borde inferior del cuerpo de la mandíbula.

Ib Grupo submentoniano. Ganglios situados entre los vientres anteriores del músculo digástrico y cefálicos al hueso hioides.

Nivel II

Grupo yugular superior. Ganglios yugulodigástricos, se encuentran a nivel del tercio superior de la vena yugular interna y del nervio espinal (extendiéndose desde la base del cráneo hasta la bifurcación de la arteria carótida). El límite posterior de este nivel es el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo, y el límite anterior lo constituye el borde lateral del músculo esternohioideo.

IIa Anteriores o mediales al nervio espinal

IIb Posteriores al nervio espinal

Nivel III

Grupo yugular medio. Ganglios yugoloomohioideos alrededor del tercio medio de la vena yugular interna, desde el borde inferior del nivel II hasta el músculo omohioideo, o hasta el borde inferior del cartílago cricoides. Los bordes anterior y posterior son los mismos que para el nivel II.

Nivel IV

Grupo yugular inferior. Ganglios yugulares inferiores y supraclaviculares, se encuentran alrededor del tercio inferior de la vena yugular interna desde el borde inferior del nivel III hasta la clavícula. Los bordes anterior y posterior son los mismos que para los niveles II y III.

Nivel V

Grupo del triángulo posterior. Ganglios linfáticos alrededor de la porción inferior del nervio accesorio y a lo largo de los vasos cervicales transversos. Está limitado por el triángulo formado por la clavícula, el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo y el borde anterior del músculo trapecio.

Va Desde la base del cráneo hasta el borde inferior del cricoides.

Vb Desde el borde inferior del cricoides hasta la clavícula.

Nivel VI

Grupo del compartimento central. Ganglios pretiroideos, paratraqueales, recurrentes laríngicos y precricoides. Se encuentran rodeando las estructuras viscerales de la línea media desde el hueso hioides hasta la escotadura supraesternal y entre los bordes mediales de las vainas carotídeas.

Nivel VII

Grupo mediastínico superior. Ganglios situados en el mediastino anterosuperior y de los surcos traqueoesofágicos, extendiéndose desde la escotadura supraesternal hasta el tronco braquiocefálico.

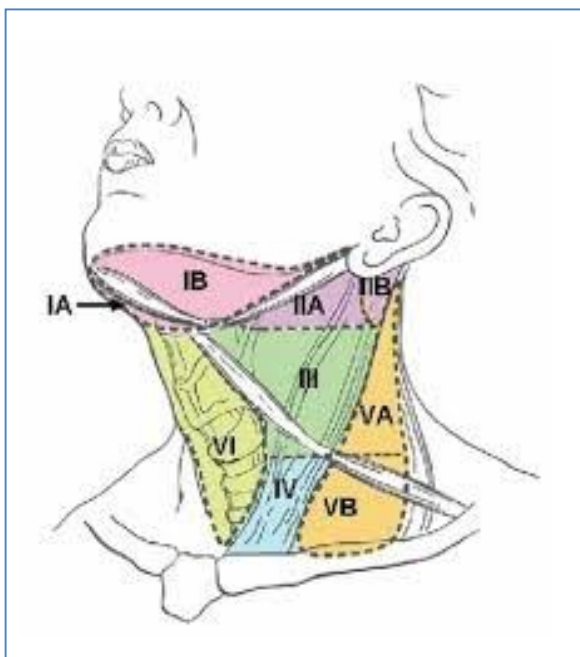


Figura 9. Clasificación quirúrgica del sistema ganglionar cervical

Las metástasis cervicales de la cavidad oral suelen darse con más frecuencia en los niveles I y II. La región orofaríngea tiene una gran riqueza linfática con un importante drenaje a los ganglios yugulodigástricos, pero también a los ganglios retrofaríngeos y parafaríngeos, a los que drenan el territorio del paladar blando y de las paredes posterior y lateral de la faringe. Las metástasis bilaterales son frecuentes en tumores que afectan o están cercanos a la línea media⁷.

Para el tratamiento del cuello existen varios tipos de disecciones cervicales, en el momento actual el sistema más empleado de clasificación de las disecciones cervicales, es el descrito por

el *Committee for Head and Neck Surgery and Oncology of the American Academy of Otolaryngology –Head and Neck Surgery (AAO-HNS)*, también recomendado por la *American Society for Head and Neck Surgery*¹⁶. Este sistema diferencia entre:

DISECCION CERVICAL RADICAL

Consiste en la extirpación en bloque del tejido celuloganglionar desde los niveles I hasta el V, junto con estructuras no ganglionares como la vena yugular interna, el nervio espinal, el músculo ECM, el plexo sensitivo cervical y la glándula submaxilar que queda incluida en el nivel ganglionar I. Esta disección se extiende desde el borde inferior de la mandíbula como límite superior, hasta la clavícula inferiormente, y desde el borde lateral del músculo esternohioideo, el hueso hioides y el vientre anterior del músculo digástrico contralateral anteriormente, hasta el borde anterior del músculo trapecio como límite posterior.

Estaría indicada siempre que existan metástasis cervicales fijas, invasión extracapsular del ganglio linfático o metástasis con un diámetro mayor de 3 cm.

DISECCION CERVICAL RADICAL AMPLIADA

Se denomina disección ampliada a la extirpación de estructuras vasculares, neurales o musculares que no se incluyen en las disecciones regladas. En esta técnica se combina la disección radical clásica con la extirpación de estructuras linfáticas retrofaríngeas y parafaríngeas, adenopatías del mediastino superior o del vértice axilar o estructuras no linfáticas como pares craneales, arteria carótida, musculatura del triángulo posterior del cuello o la piel cervical.

DISECCION CERVICAL RADICAL MODIFICADA

-Disección cervical radical modificada de tipo I (DCRM-I).- Conserva selectivamente el nervio espinal.

- Disección cervical radical modificada de tipo II (DCRM-II).- Conserva el nervio espinal y el músculo esternocleidomastoideo, pero sacrifica la vena yugular interna.

- Dissección cervical radical modificada de tipo III (DCRM-III).- Esta intervención requiere la conservación del nervio accesorio, la vena yugular interna y el músculo esternocleidomastoideo. También denominada dissección cervical funcional, que actualmente es la más empleada en el tratamiento del cáncer de cavidad oral.

DISECCIÓN CERVICAL SELECTIVA

En este caso se extirpan selectivamente los grupos ganglionares de los niveles designados, estaría indicada para los tumores de cualquier T, en los cuales el cuello es clínicamente N0 pero con riesgo de micrometástasis. Se incluyen:

-Dissección cervical supraomohioidea: Incluye la dissección de los ganglios linfáticos de los niveles I, II y III (para tumores primarios de la cavidad oral). La dissección cervical supraomohioidea ampliada que abarca los niveles I, II, III y IV se recomienda en los cánceres primarios del borde lateral de la lengua.

-Dissección cervical yugular (dissección cervical anterolateral). Incluye la dissección de los ganglios linfáticos de los niveles II, III y IV y está indicada en tumores primarios de la hipofaringe y la laringe.

-Dissección cervical del compartimento anterior. Esta intervención abarca la limpieza de los ganglios linfáticos del nivel VI en el compartimento central del cuello adyacentes a la glándula tiroides y en el surco traqueoesofágico. Está indicada en el cáncer de tiroides.

-Dissección cervical posterolateral. Incluye los ganglios del triángulo suboccipital, del triángulo posterior del cuello, del nivel V y la cadena yugular profunda de ganglios de los niveles II, III y IV. Indicada en melanomas y carcinomas epidermoides del cuero cabelludo posterior.

MANEJO DEL CUELLO N0

El tratamiento de los pacientes con carcinoma epidermoide oral N0 ha sido un tema polémico desde hace 50 años, debido a que la metástasis cervical es el factor pronóstico más importante en el cáncer de cabeza y cuello, y su incidencia oscila entre el 6-46%¹⁷. Además de esta incidencia, si consideramos que cuando estas metástasis se extirpan en estadios subclínicos (no

palpables) puede mejorar la supervivencia, ha hecho que se haya generalizado el uso de la disección cervical profiláctica o electiva (DCE). Sin embargo este tipo de disección es realmente efectiva, solo en el 30% de los pacientes donde se encuentran metástasis cervicales en el estudio histológico, mientras que el 70% restante estarían sobretratados, con el grado de morbilidad y costes que esto conlleva¹⁷.

La alternativa a la disección cervical electiva sería la extirpación del tumor y la vigilancia cervical, en estos casos las metástasis aparecerán en el 30-40% de los pacientes ¹⁷, que son los que precisarán la disección cervical terapéutica (aquella disección que se realiza cuando aparecen metástasis cervicales clínicas). En estos casos y según los distintos autores se obtienen peores resultados en cuanto a supervivencia^{17,18}.

Otra opción terapéutica del cuello clínicamente negativo en el cáncer oral es la radioterapia cervical que presenta igualmente inconvenientes serios: primero, los pacientes sin micrometástasis cervicales serían tratados innecesariamente; segundo, una vez radiados en caso de recidiva o nuevos tumores primarios no podrían ser nuevamente tratados mediante radioterapia; tercero, no se podría realizar un estadiaje histológico en estos pacientes lo cual es necesario para el plan de tratamiento; cuarto, la morbilidad que conlleva este tratamiento¹⁷. Sin embargo en el momento actual las técnicas de diagnóstico por imagen (TAC, RMN, PET y ecografía cervical), no permiten confirmar con total seguridad la presencia de metástasis cervicales en los cuellos clínicamente negativos¹⁹, como para determinar que pacientes son los que deben someterse a la disección cervical electiva.

En este sentido encontramos un estudio recientemente publicado¹⁸ en el que analizan una muestra de 500 pacientes con carcinoma epidermoide oral T1-T2 N0, distribuidos en dos grupos de forma aleatoria. En un grupo se realiza una DCE en el momento de la extirpación del tumor primario, mientras que en el otro grupo sólo se realiza una disección cervical terapéutica si aparecen recidivas ganglionares durante el seguimiento. En este estudio se detalla como los pacientes que desarrollan una recidiva regional durante el seguimiento, presentan un estadio más avanzado y un porcentaje más alto de invasión extracapsular, a pesar de estar sometidos a un estricto programa de seguimiento postoperatorio. Además cuando analizan las tasas de supervivencia global y daño-específica, estas muestran un beneficio absoluto de 12,5 puntos de porcentaje en la SV global y de 23,6 puntos de porcentaje en la supervivencia daño-específica,

en el grupo de pacientes sometidos a DCE. Por tanto concluyen que la DCE aporta claros beneficios en la supervivencia de los pacientes con carcinoma epidermoide oral en estadios tempranos (N0).

En esta línea existe también un meta-análisis del 2011²⁰ donde se analizan 4 ensayos clínicos randomizados con un total de 283 pacientes, para valorar si la DCE aporta alguna ventaja sobre la disección cervical terapéutica. En todos ellos la DCE proporciona un mejor control de la enfermedad ganglionar regional y una reducción estadísticamente significativa de las muertes debidas a la enfermedad oncológica. Por todo ello concluyen que se puede justificar el uso de la DCE en el tratamiento de los pacientes con carcinoma epidermoide oral sin metástasis clínicas (N0).

Por tanto, a pesar de los beneficios que aporta la DCE, existe un porcentaje de pacientes sometidos a un sobretratamiento, en los que se demuestra la ausencia de metástasis una vez realizado el estudio AP de la pieza de disección cervical (realmente N0). Para evitar esto, lo realmente útil sería poder predecir que pacientes son los que van a presentar metástasis cervicales subclínicas y sólo estos pacientes se someterían a la disección cervical, con la disminución en la morbilidad y en el consumo de recursos que esto conllevaría.

Radioterapia

La radioterapia desempeña un importante papel en el tratamiento del cáncer de cavidad oral y orofaringe desde que se usó por primera vez hace varias décadas. Consiste en el uso de las radiaciones ionizantes (radiación electromagnética: rayos X y gamma y las partículas radiactivas: electrones, neutrones y protones), para eliminar las células tumorales.

En la oncología radioterápica de cabeza y cuello el tipo más importante de partícula radiactiva utilizada son los electrones, mientras que los neutrones y los protones tienen una función clínica limitada. Los electrones se generan en aceleradores lineales y habitualmente oscilan de 6 a 20 MeV, dependiendo de la profundidad de penetración deseada⁷.

Desde los inicios del uso de la radioterapia para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello se observó que el tumor puede ser eliminado pero que el mayor problema y el factor limitante de dosis más importante son los efectos secundarios en el tejido sano circundante. En la actualidad

y gracias a los avances en la tecnología es posible, planificar el tratamiento usando técnicas de imagen como el TAC, RMN y PET junto con los sistemas informáticos de cálculo dosimétrico, y obtener una delimitación exacta del volumen tumoral a tratar, minimizando dichos efectos secundarios⁷.

Se puede clasificar el tratamiento con radioterapia según la distancia de la fuente al tumor diferenciando entre braquiterapia, que consiste en la colocación de fuentes radiactivas encapsuladas dentro o en la proximidad del tumor, que se usa principalmente en tumores de base de lengua. Y la radioterapia externa en la que la fuente de irradiación está a cierta distancia del paciente en equipos de grandes dimensiones (acelerador lineal de electrones)⁷.

En cuanto a cómo se emplea la radioterapia para el tratamiento del cáncer de cavidad oral y orofaringe, podemos decir en términos generales que a diferencia de otras localizaciones de cabeza y cuello aquí la clave del tratamiento es la cirugía, incluso en tumores localmente avanzados en los cuales se procede primero a la resección quirúrgica empleando técnicas reconstructivas si fuese necesario, para usar la radioterapia como tratamiento complementario posterior. En algunos casos en estadios precoces con tumores de pequeño tamaño, la radioterapia se puede usar de forma aislada como tratamiento primario, siempre dependiendo de las características del tumor o del propio paciente que puedan contraindicar la cirugía. De forma general la radioterapia postoperatoria está indicada cuando el riesgo de recurrencia locorregional de la enfermedad es mayor del 20%, tanto en el lecho tumoral como en los ganglios cervicales. Sus indicaciones están bien definidas, empleándose en aquellos tumores T3-T4, de alto grado de malignidad, que presentan invasión perinerviosa o vascular, con márgenes positivos o próximos al borde de resección quirúrgica y en el caso del lecho ganglionar cuando tenemos un estadio mayor de N1 o hay presencia de invasión extracapsular macro o microscópica⁷.

El estudio *Radiation Therapy Oncology Group 73-03* que evaluó la radioterapia preoperatoria frente a la postoperatoria en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello demostró una mejoría significativa del control locorregional global en todas las localizaciones con la radioterapia postoperatoria y no encontró diferencias en las tasas de complicaciones entre las dos pautas²¹. Como regla general la radioterapia postoperatoria debe iniciarse en las seis semanas siguientes a la cirugía para maximizar los efectos del tratamiento combinado.

Quimioterapia

La quimioterapia en el cáncer de cavidad oral y orofaringe, puede usarse en dos situaciones principalmente:

En pacientes con tumores localmente avanzados se emplea como tratamiento inicial²², se trata por tanto de una quimioterapia neoadyuvante (QNA) y se añade a la cirugía o a la radioterapia para aumentar la curabilidad. Entre las principales ventajas de la QNA se encuentran:

- Capacidad para reducir el tamaño del tumor y convertir neoplasias no resecables en resecables.
- Mejorar el control locorregional y las posibles metástasis a distancia.
- Aumentar la supervivencia a largo plazo.

En pacientes en situación paliativa se emplea como tratamiento único, en estos casos se pretende conseguir una mayor supervivencia por la reducción de la masa tumoral y mejorar la calidad de vida, especialmente por la disminución del dolor en los pacientes que responden al tratamiento²².

El papel tradicional de la quimioterapia sistémica como un método de carácter paliativo contra el cáncer recidivante o metastásico de cavidad oral y orofaringe, ha variado en los últimos tiempos gracias a la comprensión de que, si se combina adecuadamente esta modalidad, con un tratamiento locorregional pueden conseguir unos resultados superiores. De modo que se obtienen mejores tasas de control de la enfermedad mediante programas integrados de radioterapia y quimioterapia en comparación con los resultados obtenidos al aplicar la radioterapia en solitario.

Los principales agentes quimioterápicos usados en el tratamiento de los tumores de cavidad oral son: cisplatino, carboplatino, 5-fluorouracilo, paclitaxel, docetaxel y cetuximab⁴.

El quimioterápico por excelencia para tratar los tumores de cavidad oral es el cisplatino, un agente alquilante de alta eficacia. La combinación de un fármaco con base en platino y 5-fluorouracilo, ha sido utilizada como QNA estándar y ha demostrado que mejora la supervivencia⁴.

Dentro de los fármacos usados, merece la pena destacar el papel del Cetuximab, ya que se trata de un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico, cuya diana específica es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y ha demostrado tanto en ensayos *in vitro*, como *in vivo*, que inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células tumorales humanas que expresan el EGFR²³.

Este fármaco asociado a radioterapia ha demostrado una mayor eficacia para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, que la radioterapia sola en pacientes en estadio avanzado, en torno a un 10 % más en tres años²³. Es la misma mejoría en supervivencia que se obtiene cuando añadimos la quimioterapia convencional con platino, a la radioterapia.

La radioquimioterapia asociada a platino sigue siendo el estándar de tratamiento de primera línea de los distintos tipos de carcinoma localmente avanzado de cabeza y cuello. Sin embargo el tratamiento con cetuximab asociado a radioterapia podría ser de utilidad en aquellos casos en los que el tratamiento con platino fracase, este contraindicado o deba suspenderse por toxicidad²³. En casos de enfermedad metastásica o recurrente el uso de cetuximab con platino también presenta resultados positivos.

1.2.7. PRONÓSTICO

La búsqueda de los factores determinantes del pronóstico en cualquier patología tumoral es un objetivo básico, ya que permite determinar el tipo de tratamiento y las expectativas de supervivencia del paciente. La determinación del pronóstico en el carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo, se ha fundamentado habitualmente en clasificaciones clínicas²⁴ o anatomopatológicas²⁵, aunque la mayoría de los profesionales utiliza actualmente como marcador pronóstico la clasificación clínica TNM.

La supervivencia a los 5 años en estadios precoces del cáncer de cavidad oral y orofaríngeo se sitúa en torno al 82%, mientras que en la enfermedad avanzada desciende drásticamente hasta el 53%. La supervivencia global es del 60%⁴.

El pronóstico del carcinoma de cavidad oral y orofaringe está directamente relacionado con la presencia de metástasis cervicales, siendo la causa más frecuente de muerte en esta enfermedad el fallo de control loco-regional⁷.

Los factores pronósticos de interés son:

1. Localización del tumor.

Está ampliamente aceptado que cuando el diagnóstico del cáncer se realiza en estadios tempranos mejora mucho el pronóstico, por lo tanto las lesiones localizadas en aquellas regiones de la cavidad oral más asequibles a la exploración presentan mejor pronóstico que aquellas que asientan en orofaringe o en porciones más posteriores de la cavidad oral. El riesgo de metástasis linfáticas también va a depender de la localización de la lesión, siendo la lengua y el suelo de la boca las localizaciones que se asocian con un peor pronóstico cuando se comparan con estadios similares del cáncer oral en otras localizaciones⁸.

2. El tamaño tumoral.

Los tumores pequeños (T1) son de mejor pronóstico que los de gran tamaño (T4). El tamaño tumoral se ha relacionado con la aparición de recidiva local, regional y metástasis a distancia. Los análisis multivariables de factores pronósticos del cáncer oral encuentran que el volumen tumoral con un punto de corte en 40 mm es significativo, con independencia de otros factores incluidos en la regresión²⁶. Sin embargo, es necesario advertir que es un factor de menor importancia de lo que inicialmente se estimaba.

3. La profundidad tumoral.

La profundidad del tumor primario tiene una fuerte correlación con la aparición de metástasis cervicales tardías, recidivas locales y regionales en estos tumores²⁶. El riesgo de metástasis en el momento del diagnóstico, se incrementa de 0-61% cuando la profundidad tumoral pasa de 2 mm o menos a 10 mm o más²⁶. El espesor tumoral no solo es un factor pronóstico para predecir la afectación cervical sino también para la posibilidad de presentar otros cánceres de la vía aerodigestiva²⁶.

4. El patrón infiltrativo.

Los cánceres no infiltrantes tiene mejor pronóstico que aquellos que infiltran músculo y hueso^{24,27}. Fundamentalmente existen dos patrones de infiltración, el expansivo con mejor pronóstico, basado en nidos epiteliales cohesivos que empujan más que infiltran y que tienen menor capacidad de invasión sanguínea o linfática. El otro patrón infiltrativo es el no cohesivo, con peor pronóstico, donde los nidos celulares infiltran las estructuras cercanas en forma de regueros²⁷.

5. Los márgenes quirúrgicos.

Los márgenes quirúrgicos afectados por el tumor o a una distancia menor de 5 mm, se han relacionado con un índice de recidivas locorregional más alto y con peor supervivencia⁴.

6. El grado histológico.

El valor pronóstico de la clasificación histológica sigue siendo polémico²⁷. El sistema de clasificación del grado histológico para el carcinoma epidermoide de cavidad oral más utilizado, es la clasificación de Anneroth²⁵ que fue posteriormente modificada por Woolgar y Scott en 1995²⁸. Esta clasificación divide a los tumores en tres grados, basándose en el grado de queratinización, el pleomorfismo nuclear, el grado de mitosis y el grado de diferenciación escamosa. Diversos estudios encuentran una mejor supervivencia y un menor número de metástasis cervicales, en aquellos tumores que presentan un bajo grado histológico (mayor diferenciación celular)²⁷.

7. La invasión perineural y vascular.

La invasión perineural y vascular son indicadores de peor pronóstico. Se ha relacionado con las adenopatías metastásicas y peor supervivencia²⁶.

8. Las metástasis ganglionares cervicales.

La presencia de ganglios linfáticos regionales afectados histológicamente es el factor que más empobrece el pronóstico en estos pacientes, reduciéndose la supervivencia a la mitad^{8,26}. Otros signos de mal pronóstico son invasión extracapsular del ganglio, adenopatías mayores de 3 cm de diámetro, si son bilaterales o de niveles cervicales bajos²⁶. Además parece ser que los pacientes que presenten metástasis ganglionares cervicales tienen mayor tendencia a presentar metástasis a distancia, a pesar del control local del tumor²⁶.

9. Las metástasis a distancia.

La metástasis a distancia en el carcinoma de cavidad oral y orofaríngeo es extremadamente rara y es un factor pronóstico desfavorable para la supervivencia de estos pacientes⁹. Los sitios donde se desarrollan con mayor frecuencia son el pulmón, hueso, hígado, glándula suprarrenal, corazón y riñón⁹. La verdadera incidencia de metástasis a distancia en el cáncer de cabeza y cuello no está clara. En 1906 Crile¹⁵ fue el primero en documentar la incidencia de este tipo de metástasis en el 1%. La aparición de estas metástasis está relacionada con el tamaño tumoral, con la afectación ganglionar en el momento del diagnóstico y con el desarrollo de recidivas locales; de hecho la presencia de adenopatías cervicales clínicamente palpables, evidencia histológica de metástasis ganglionar, invasión ganglionar extracapsular y tres o más adenopatías positivas son el mayor factor de riesgo para el desarrollo de metástasis a distancia⁹.

10. Segundo tumor primario.

Es bien conocido que los pacientes con cáncer del tracto aero-digestivo superior tienen un mayor riesgo para desarrollar otro tumor en la misma región. Se barajan varios factores que pueden influir, como la predisposición genética para el desarrollo de múltiples cánceres, la exposición continuada a agentes carcinógenos (tabaco y alcohol), y el tratamiento empleado para tratar el cáncer primario (radioterapia)^{11,29}. Para considerar un segundo tumor primario, este debe ser histológicamente maligno, debe estar separado por mucosa sana del tumor inicial y no ser metastásico²⁹. El riesgo de desarrollar un segundo tumor primario está entre un 11%-35% en pacientes con cáncer oral²⁹. Estos tumores pueden aparecer de forma sincrónica (en los 6 primeros meses tras la detección del tumor inicial) o metacrónica (después de los 6 primeros meses).

11. La edad.

En general la incidencia de cáncer epidermoide oral ha disminuido en Estados Unidos de 13.2 por 100.000 habitantes en los años 70 a 10.2 por 100.000 habitantes en el año 2003. Sin embargo la incidencia específica por edad ha aumentado en pacientes jóvenes³. Estos resultados sugieren que mientras el tabaco y el alcohol son los principales factores etiológicos conocidos en el cáncer oral, el incremento de la incidencia en pacientes jóvenes, los cuales no han sufrido una larga exposición a estos factores, nos obliga a buscar otros factores etiológicos asociados para explicar este fenómeno³⁰.

1.2.8. ESTADIAJE DEL CÁNCER ORAL Y OROFARÍNGEO

Actualmente, los sistemas de clasificación del cáncer, valoran la extensión de la enfermedad e intentan proporcionar a los profesionales los medios para cuantificar el pronóstico de los pacientes de forma individual, comparar grupos de pacientes en ensayos clínicos y poder unificar los modelos de tratamiento de forma global.

El sistema de estadificación más usado entre los profesionales es el sistema TNM, mantenido por la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la *International Union for Cancer Control* (UICC): En este sistema la T representa el tamaño del tumor primario, N la afectación ganglionar cervical y M la presencia o no de metástasis a distancia.

La primera clasificación TNM fue realizada por Pierre Denoix en 1944³¹; desde entonces la AJCC y la UICC, realizan actualizaciones periódicas de este sistema de clasificación, siendo las más recientes las del 2003³² y 2009³³. La última revisión del 2009 se presentó en la 7ª edición del manual de la AJCC y se aplica para casos diagnosticados a partir del 1 de Enero de 2010³⁴. Esta nueva edición aporta ciertas novedades, ya que hasta el momento el estadiaje del cáncer y las opciones de tratamiento estaban basadas únicamente en la extensión anatómica de la enfermedad, sin embargo los grandes avances en el conocimiento de la biología del cáncer proporcionan información pronóstica que complementa y en algunos casos es más relevante que la extensión anatómica.

Esta información debe ser incorporada dentro de la nomenclatura TNM, si pretendemos que los sistemas de estadiaje sigan siendo útiles en la práctica clínica. Secundariamente el aumento en la disponibilidad y en el uso de los registros electrónicos está revolucionando la capacidad de captura, almacenamiento y uso de información detallada sobre el cáncer.

Esto permitirá crear herramientas de datos estructurados integrados en los sistemas de cuidados clínicos que permitan capturar datos en tiempo real y al mismo tiempo proporcionar apoyo inmediato a los médicos.

Actualmente la clasificación TNM para los tumores de cavidad oral y orofaringe es la siguiente:

Estadía de la T:

Tx: No es posible establecer la presencia de tumor primario.

T0: Sin evidencia de tumor primario.

Tis: Tumor in situ.

T1: Tumor menor de 2 cm en su mayor diámetro.

T2: Tumor entre 2 y 4 cm en su mayor diámetro.

T3: Tumor mayor de 4 cm en su mayor diámetro.

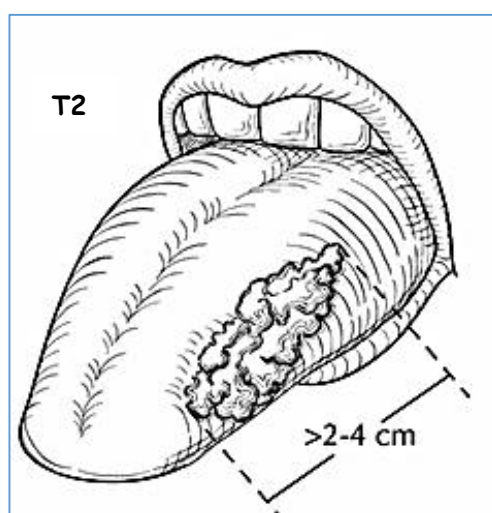
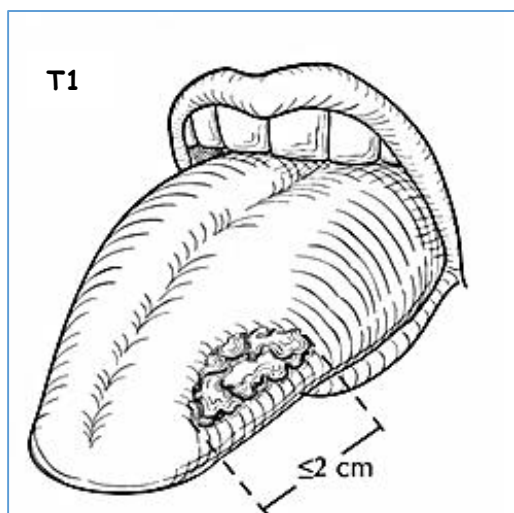
T4: Tumor que invade estructuras adyacentes.

T4a: Tumor localmente avanzado pero resecable desde el punto de vista quirúrgico.

El tumor invade a través de la cortical ósea, la musculatura extrínseca de la lengua, seno maxilar o la piel de la cara.

T4b: Tumor irresecable quirúrgicamente.

El tumor invade el espacio masticatorio, musculatura pterigoidea, base de cráneo o envuelve la carótida interna



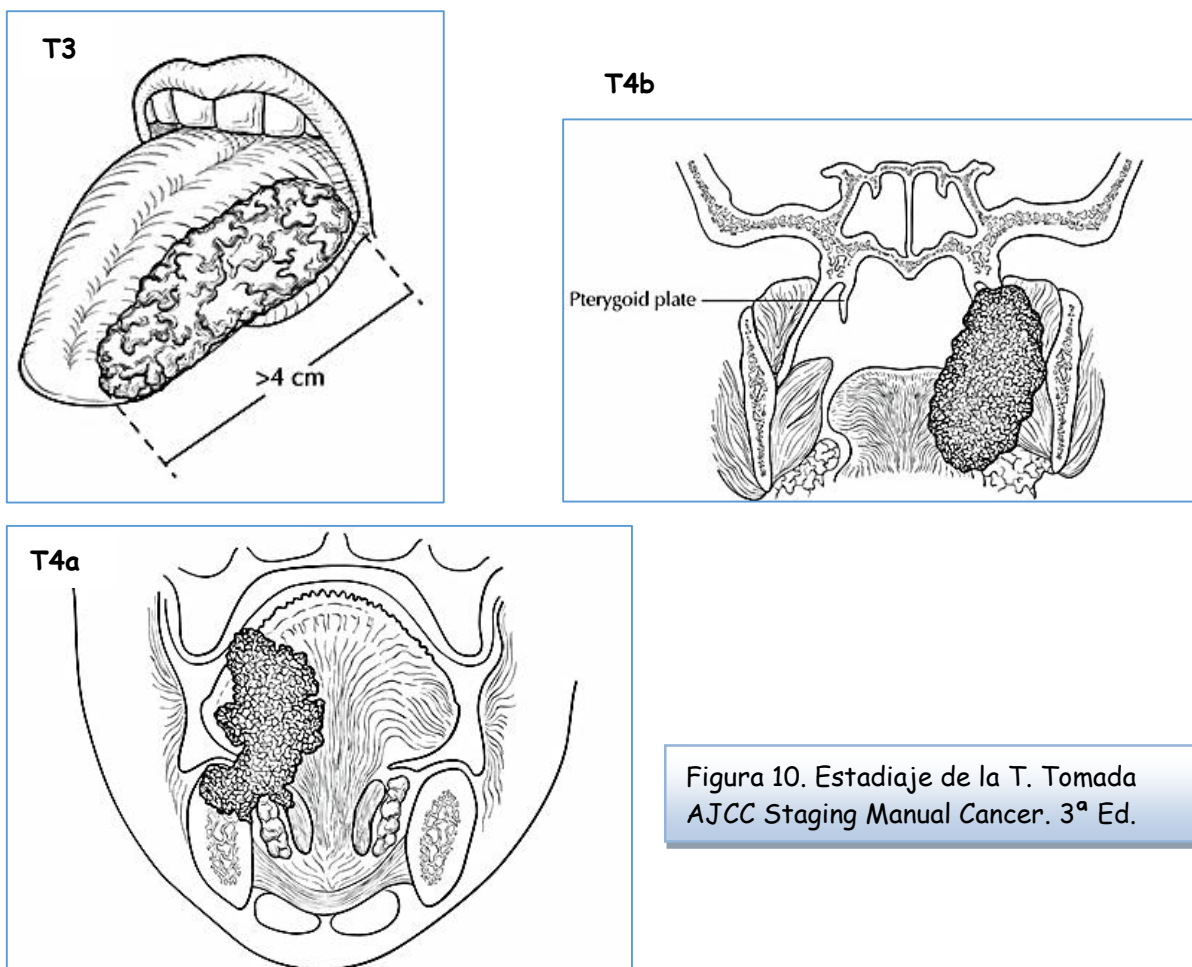


Figura 10. Estadiaje de la T. Tomada AJCC Staging Manual Cancer. 3ª Ed.

Estadiaje de la N en los tumores de cavidad oral y orofaringe.

Nx: No es posible establecer la existencia de ganglios linfáticos afectados.

N0: Sin ganglios linfáticos regionales clínicamente evidentes.

N1: Un solo ganglio homolateral clínicamente positivo, cuyo diámetro mayor, es menor de 3 cm.

N2: Metástasis en un único ganglio homolateral mayor de 3 cm pero menor de 6 cm en su diámetro mayor, o múltiples metástasis homolaterales, bilaterales o contralaterales ninguna de ellas mayor de 6 cm.

- **N2a:** ganglio homolateral único clínicamente positivo mayor de 3 cm y menor de 6 cm en su diámetro mayor.
- **N2b:** Múltiples ganglios homolaterales clínicamente positivos, pero ninguno mayor de 6 cm.
- **N2c:** Ganglios bilaterales o contralaterales clínicamente positivos pero ninguno mayor de 6 cm.

N3: Metástasis ganglionares mayores de 6 cm en su diámetro mayor.

- **N3a:** homolaterales.
- **N3b:** Bilaterales.
- **N3c:** Contralaterales.

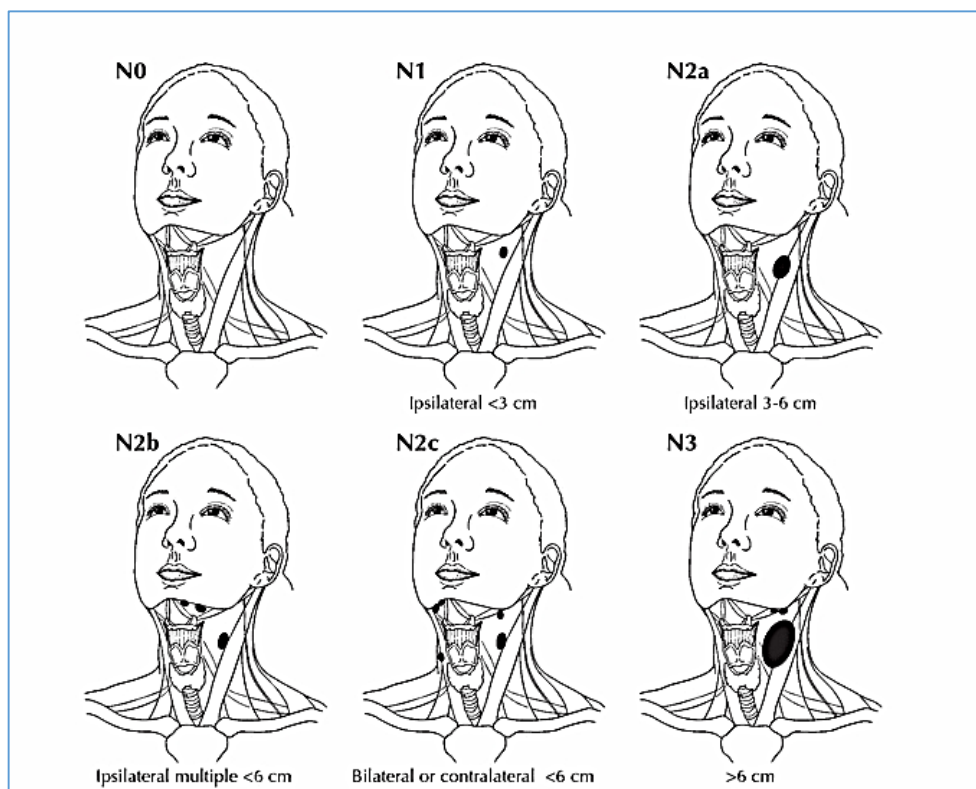


Figura 11. Estadiaje de la N. Tomada de AJCC Staging Manual Cancer 3ª Ed.

Estadiaje de la M en los tumores de cavidad oral y orofaringe.

Mx: No se ha valorado la existencia de metástasis a distancia.

M0: Sin metástasis a distancia evidente.

M1: Presencia de metástasis a distancia.

Conociendo el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y la existencia o no de metástasis a distancia podemos establecer los **ESTADÍOS TUMORALES** (tabla 1):

Tabla 1. Clasificación TNM de estadios tumorales.

ESTADIOS	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

1.3 GANGLIO CENTINELA

1.3.1 HISTORIA Y PRINCIPIOS BÁSICOS

El patólogo alemán Rudolf L. K. Virchow elaboró la teoría de que los ganglios linfáticos filtraban partículas de la linfa. Basado en la idea de que las células tumorales podían migrar por el sistema linfático, el cirujano americano William S. Halsted desarrolló la mastectomía radical para el cáncer de mama³⁵. En 1960 Ernest Gould registra la existencia de un “ganglio centinela” en pacientes con cáncer de parótida³⁶, este autor extirpa el ganglio yúgulo-digástrico (al que consideraba como el ganglio centinela anatómico de dicha glándula) y efectuaba disección radical de cuello en aquellos pacientes con metástasis en este ganglio. Posteriormente la técnica fue extrapolada a otros procesos y corresponde al cirujano Ramón Cabañas en 1977 la identificación del primer ganglio centinela inyectando una sustancia linfófila en pacientes con cáncer de pene³⁷. Cabañas desarrolló esta hipótesis tras el exhaustivo examen anatómico de 100 pacientes utilizando linfoangiogramas y sugirió que si el ganglio centinela estaba afectado por el tumor, el paciente precisaba linfadenectomía. Al igual que Gould, asumió que el ganglio centinela tenía una localización anatómica constante. Para el cáncer de pene y para el cáncer de parótida, es posible que asumir una localización anatómica constante no sea equivocado, ya que este tipo de tumores suelen tener también una localización constante. Obviamente esta teoría no es aplicable a otro tipo de tumores como el melanoma, el cáncer de mama, el cáncer de colon, etc.

El concepto es abandonado hasta 1992, en ese momento el cirujano Donald L. Morton, lo aplica en pacientes con melanoma cutáneo³⁸ y define el ganglio centinela como el localizado en la ruta de diseminación linfática de un tumor y el primero en recibir las células tumorales provenientes de él, su estado histológico definirá el estado del resto de la cuenca ganglionar. Su idea ha resultado ser uno de los avances oncológicos más relevantes e interesantes de los últimos años.

La premisa inicial para la identificación del ganglio centinela es que al inyectar una sustancia en las proximidades de un tumor, esta migrará a través de los conductos linfáticos hasta alcanzar los ganglios. Es necesario poder identificar la presencia de esta sustancia en los ganglios linfáticos para identificar cuál es el ganglio centinela. Desde los inicios de la técnica han destacado dos métodos de identificación del ganglio centinela. El método inicial de Morton³⁸

utilizando tintes derivados del azul patente y el método mediante inyección de moléculas radiactivas, iniciado por Alex en 1993³⁹. Ambas técnicas pueden usarse por separado o conjuntamente.

Los colorantes (derivados del azul patente) muestran a simple vista los trayectos linfáticos hasta el ganglio centinela, permitiendo al cirujano su identificación. Dependiendo de la vascularización local, es posible que los colorantes pasen al torrente sanguíneo provocando efectos adversos. El drenaje linfático de estas sustancias es más rápido que el de los coloides radiomarcados, debido a esto es necesario tener experiencia en la técnica para saber el momento adecuado en el que se debe inyectar el colorante. Realizar la inyección demasiado pronto va a provocar que encontremos muchos ganglios teñidos, por otro lado si realizamos la inyección demasiado tarde vamos a necesitar más tiempo de cirugía para que el colorante migre.

La principal desventaja de los colorantes es que pueden teñir los tejidos circundantes, lo que afecta a la identificación del ganglio centinela y también puede dificultar el análisis del patólogo⁴⁰.

En los últimos años se ha empezado a extender la utilización de radiotrazadores y de gammacámaras portátiles en la detección del ganglio centinela. La técnica consiste en realizar una inyección peritumoral de una sustancia con una pequeña actividad radiactiva. El drenaje linfático provoca la migración de estas sustancias hasta los ganglios, donde pueden ser detectadas. Una de las ventajas de la técnica que utiliza la inyección de radiotrazadores es la posibilidad de realizar una linfografía previa a la cirugía y localizar los ganglios centinelas antes de la intervención quirúrgica⁴¹.

Para la detección intraoperatoria del ganglio centinela se utilizan gammacámaras portátiles, que son equipos de pequeño tamaño, que pueden medir la actividad radiactiva en una zona y transformarla en una señal acústica. Ya desde los inicios de la técnica Alex concluyó que la cirugía radioguiada del ganglio centinela ofrecía tres ventajas³⁹; localiza adecuadamente el ganglio centinela, permite verificar la extirpación del ganglio y es una técnica simple de realizar.

La identificación del ganglio centinela permite una estadificación más exacta debido a que el patólogo recibe el ganglio linfático con mayor riesgo de tener metástasis y además porque el

examen anatomopatológico que se realiza a este ganglio es mucho más exhaustivo, incluyendo multiseccionamiento y técnicas inmunohistoquímicas, además de las tinciones de hematoxilina-eosina estándar. Por otro lado disminuye el número de disecciones ganglionares e identifica a aquellos pacientes que van a requerir terapia adyuvante.

1.3.2. DEFINICIONES DE GANGLIO CENTINELA.

El significado del concepto de ganglio centinela es difícil de fijar con claridad y precisión. Debido a la utilización de diferentes técnicas para su localización y análisis, el concepto de ganglio centinela presenta una creciente confusión respecto a su significado exacto. Morton lo definió como “el ganglio linfático inicial donde el tumor primario drena”³⁸.

Debido a que el término “inicial” llevó a confusión, la definición fue posteriormente cambiada a “aquel ganglio situado en el trayecto linfático directo del tumor primario”. Desde los inicios de la técnica han existido multitud de procedimientos para la determinación del ganglio centinela. Tratándose de una técnica multidisciplinar, muchos investigadores han creado sus propias definiciones ajustadas a su experiencia y perspectiva, rivalizando con la definición de Morton. El cirujano Olmo E. Nieweg en los últimos años ha publicado varios trabajos en los que se exponen los principales retos en la definición del ganglio centinela^{42,43,44}.

1.3.2.1.- El ganglio centinela es el más próximo al tumor primario.

En algunos trabajos se ha definido el ganglio centinela como el más próximo al tumor primario⁴⁵. Se trata de una definición anatómica, que no tiene en cuenta la fisiología del drenaje linfático y solamente es válida en el caso de que el ganglio linfático más cercano al tumor reciba directamente el drenaje linfático proveniente del tumor⁴³.

1.3.2.2.- El ganglio centinela es todo ganglio que se tiña con el colorante inyectado.

Cuando se utilizan colorantes para la identificación del ganglio centinela, algunos cirujanos han propuesto que todos los ganglios linfáticos teñidos de azul deberían ser considerados como ganglios centinelas. Debido a que los colorantes no son retenidos en los ganglios linfáticos y a que el colorante pasa a través de ellos y acaba tiñendo todos los ganglios en su camino, esta técnica requiere en ocasiones extirpar multitud de ganglios linfáticos.

1.3.2.3.- El ganglio centinela es el primero que aparece en la linfografía.

Realizar una linfografía inmediatamente después de la inyección del radiotrazador permite visualizar el drenaje linfático y el ganglio centinela. Algunos investigadores han propuesto que el ganglio centinela es el ganglio linfático que primero aparece en la linfografía. Esta definición no tiene en cuenta la posibilidad de que dos ganglios puedan recibir el drenaje linfático directamente desde el lugar de la inyección, sin estar uno en la vía de drenaje del otro. En ocasiones se visualizan ganglios simultáneamente. Pueden existir varios conductos linfáticos que drenen a ganglios diferentes desde una localización muy próxima; el hecho de que uno de ellos se visualice antes que otros, no implica que el resto no sean ganglios centinelas. Todos los ganglios que se encuentren en el drenaje directo del tumor tienen un riesgo alto de recibir células tumorales. Con esta definición tan limitada se pasan por alto muchos ganglios linfáticos y por tanto pueden no verse algunas metástasis linfáticas.

1.3.2.4.- El ganglio centinela es aquel que mayor actividad radiactiva acumula.

Cuando se observan varios ganglios linfáticos en la linfografía, algunos autores consideran como ganglio centinela aquel que mayor actividad radiactiva presenta⁴⁶. Esta definición tiene muchos inconvenientes. Algunos ganglios linfáticos pueden dejar pasar mayor cantidad de la sustancia inyectada a través de ellos y puede que esta se acumule en un ganglio linfático que no reciba drenaje directo del tumor; de esta forma es posible que si únicamente se analiza el ganglio con mayor actividad radiactiva, se pasen por alto metástasis en ganglios con menor actividad radiactiva.

La cantidad de radiotrazador que recibe un ganglio linfático depende de muchos factores, como la cantidad de conductos aferentes y la velocidad del flujo. Además un ganglio linfático afectado por células tumorales puede tener dificultada la llegada de radiotrazador. En algunos estudios se ha demostrado que el ganglio linfático afectado por el tumor era el más radiactivo tan solo en el 60% de los casos en los que existía más de un ganglio con actividad radiactiva⁴³.

Otro punto a tener en cuenta es la medición de la actividad radiactiva, ya que si esta se hace mediante una imagen gammagráfica planar, es posible que el hecho de que un ganglio linfático se encuentre más cerca del detector de la gammacámara haga que la medición de la actividad sea errónea. Si dos ganglios linfáticos con la misma actividad radiactiva se encuentran a

diferentes distancias del detector, se puede malinterpretar como más radiactivo el ganglio más cercano.

1.3.2.5.- El ganglio centinela es cualquier ganglio con actividad radiactiva.

Algunos cirujanos definen el ganglio centinela como cualquier ganglio que se pueda encontrar con la sonda. Muchos de los ganglios que tienen actividad radiactiva pueden haberla recibido a través de otro ganglio linfático, lo que hace que estos no tengan tanto riesgo como el primero de presentar afectación tumoral. Según esta definición habría que extirpar demasiados ganglios. Hay cirujanos que han extirpado hasta 14 ganglios de un territorio axilar y los han definido como ganglios centinelas⁴³. Este método puede ser tan agresivo como la disección ganglionar clásica.

Otra aproximación al concepto del ganglio centinela es limitar la actividad radiactiva por encima de la cual consideramos a un ganglio como ganglio centinela. Uno de los métodos es comparar la actividad del ganglio linfático con la actividad de fondo en los tejidos circundantes.

La cantidad de actividad en un ganglio depende de muchos factores, uno de los más importantes es el tipo de molécula marcada utilizada para su detección. Además influyen otros factores, dependientes del paciente y que no podemos modificar. Por tanto la cantidad de actividad radiactiva es muy variable; entre el 0,001% y 2,5% de la actividad inyectada en estudios de cáncer de mama y entre el 0,0013% y el 6,8% en estudios en melanoma⁴³. Existe además una dificultad para definir dónde debe medirse la actividad de fondo.

Por último, existen moléculas radiactivas que presentan un tamaño suficientemente pequeño como para migrar por los conductos linfáticos y ser retenidos por los macrófagos en los ganglios linfáticos.

1.3.3. SUSTANCIAS UTILIZADAS EN LA IDENTIFICACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA.

1.3.3.1.- Colorantes.

Los colorantes más utilizados en la detección del ganglio centinela son el azul de isosulfán, el azul patente V y el azul de metileno. Mediante la inyección de azul de isosulfán, Morton³⁸ localizó el ganglio centinela en el 81,8% de los 237 territorios estudiados en pacientes con melanoma. El utilizado por Giuliano⁴⁷ en 1994 fue inyectado en una solución al 1% en 174

pacientes con cáncer de mama, localizando el ganglio centinela en el 65,5% de las pacientes, dato que mejoró posteriormente.

Tras la inyección el colorante se une a las proteínas locales, especialmente a la albúmina y es absorbida por los linfáticos, lo que permite seguir el drenaje de la zona. Este colorante presenta efectos adversos, como la interferencia en las lecturas del pulsioxímetro⁴⁸, tatuaje de la piel e incluso se han descrito casos de anafilaxia⁴⁹. La incidencia de reacciones alérgicas varía entre el 1% y el 2%⁴⁹.

El azul patente V se utiliza en la biopsia selectiva del ganglio centinela en el Reino Unido. El mecanismo de unión a proteínas es muy similar al azul de isosulfán⁵⁰ y similares efectos adversos⁵¹.

El azul de metileno es un compuesto verde oscuro cristalino que se transforma en azul oscuro cuando está en disolución. Este colorante se utiliza en procedimientos diagnósticos como la cromoendoscopia, la identificación del esófago de Barret⁵² y la valoración de fístulas vaginales⁵³. En 2001 el primer estudio publicado utilizando azul de metileno⁵⁴ para la identificación del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama, alcanzó unas tasas de detección del ganglio centinela del 90%, resultado comparable con el azul de isosulfán y el azul patente. No obstante, el azul de metileno también presenta efectos adversos como la interferencia con el pulsioxímetro aunque en menor medida que otros colorantes⁵⁵. En nuestro medio, se trata de un colorante con una tasa de identificación similar al azul de isosulfán, además de tener en cuenta que en España se trata de un producto más accesible y mucho más barato⁵⁶.

1.3.3.2.-Tipos de Radiotrazadores

Históricamente el primer radiotrazador utilizado en la linfogammagrafía fue el Oro 198 (¹⁹⁸Au)⁵⁷ que comenzó a utilizarse en 1950 unido a un coloide y mostró acumulación en los ganglios linfáticos. Las partículas de oro eran muy pequeñas (3,5 nm), similares en tamaño al sulfuro coloidal de antimonio. En 1972 Vendrell-Tomé⁵⁸ de la Universidad de Barcelona utilizó ¹⁹⁸Au en suspensión coloidal para estudiar el drenaje linfático de la mama. Realizó linfogammagrafías mamarias a 250 pacientes; inyectando a nivel intraparenquimatoso a 50 pacientes en cada cuadrante de la mama y otras 50 a nivel subareolar. Prácticamente todas las pacientes presentaron actividad radiactiva en los ganglios linfáticos de la axila salvo en las pacientes

inyectadas en el cuadrante inferointerno, donde el 68% presentaron actividad axilar y el 86% en la mamaria interna. El estudio se realizó con éxito a pesar de utilizar para las imágenes un gammógrafo lineal, equipo actualmente en desuso en los servicios de Medicina Nuclear.

La utilización de los radiotrazadores en la detección intraoperatoria del ganglio centinela comienza en 1993³⁹, cuando Alex utiliza sulfuro coloidal marcado con ^{99m}Tc para localizar el ganglio centinela en pacientes con melanoma. Para ello utiliza una sonda portátil.

Actualmente en la mayoría de los centros se realiza una linfogammagrafía previa a la cirugía, cuyos principales objetivos son⁴³:

- Localizar el territorio linfático de drenaje.
- Determinar el número de ganglios centinela.
- Diferenciar los ganglios que se encuentran en la vía de drenaje directa e indirecta.
- Localizar los ganglios centinela que se encuentren fuera del territorio de drenaje habitual.
- Marcar sobre la piel la localización del ganglio centinela.

Se han utilizado multitud de radiotrazadores en la linfogammagrafía para la detección del ganglio centinela; la mayor parte de ellos marcados con ^{99m}Tc ; como los dextranos, la albúmina sérica humana y multitud de coloides⁵⁹. El trisulfuro de antimonio coloidal marcado con ^{99m}Tc es el más utilizado en regiones como Australia. En Norteamérica se utiliza más frecuentemente el sulfuro coloidal marcado con ^{99m}Tc y en Europa los más utilizados son los nanocoloides de albúmina menores de 80 nm marcados con ^{99m}Tc , aunque se han utilizado muchos otros.

La visualización del ganglio centinela depende del transporte del trazador utilizado desde el lugar de la inyección a los ganglios linfáticos. Cuando las partículas radiomarcadas alcanzan el ganglio linfático son fagocitadas por los macrófagos y retenidas. Existen varios aspectos importantes en este proceso como son el tamaño de las partículas, el número de las partículas y la dosis inyectada.

Las partículas muy pequeñas viajan a través de los ganglios linfáticos tan rápido que no es posible detectarlas. Las partículas menores de 5 nm pueden penetrar por las membranas de los capilares y alcanzar el torrente sanguíneo, mostrando captación en bazo e hígado. Las partículas

mayores de 100 nm pueden quedar atrapadas en el espacio intersticial y no alcanzan el sistema linfático⁵⁹. Debido a la poca migración que presentan estas partículas grandes pueden subestimar el número de ganglios centinela y además los que son visibles, lo son de una manera muy tenue. Las partículas con tamaños comprendidos entre 10 y 50 nm son las que se consideran óptimas para la visualización de los ganglios linfáticos⁶⁰. Las partículas más pequeñas son fagocitadas de manera menos eficiente por los macrófagos y pasan a otros ganglios en un segundo escalón. Estos ganglios no centinelas o de segundo escalón dificultan la identificación de los ganglios centinela. Los tamaños de las partículas más frecuentemente utilizadas se representan en la Tabla 2 (modificada de Nieweg y cols.⁴³).

Tabla 2: Tamaños de las partículas utilizadas en la identificación del ganglio centinela

^{99m} Tc-Albúmina sérica humana.	2-3 nm
^{99m} Tc-Dextrano.	2-3 nm
^{99m} Tc-DTPA-manosil dextrano.	6-8 nm
^{99m} Tc-Sulfato de antimonio.	3-30 nm
¹⁹⁸ Au-Coloide.	5-30 nm
^{99m} Tc-Sulfuro coloidal filtrado.	15-50 nm
^{99m} Tc-Nanocoloides de albúmina.	5-80 nm
^{99m} Tc-Coloide de renio.	50-100 nm
^{99m} Tc-Sulfuro coloidal.	100-400 nm
^{99m} Tc-Fluoruro de estaño.	50-600 nm
^{99m} Tc-Fitado de estaño.	200-1000 nm
^{99m} Tc-Microcoloide de albúmina.	200->1000 nm

El segundo factor que influye en la identificación del ganglio centinela es el número de partículas inyectadas y su concentración. La fagocitosis de los macrófagos mediada por receptores puede mejorar si se aumenta el número de receptores activados. Teniendo esto en cuenta, si se modifica la concentración de ^{99m}Tc-nanocoloides reduciendo el volumen de inyección de 4 ml a 2 ml aumenta la actividad radiactiva en los ganglios en la mayoría de pacientes con cáncer de mama, si bien aumenta la visualización de trayectos linfáticos⁶¹. El tercer factor es la dosis inyectada. Entre 40 y 80 MBq parece ser la dosis ideal en el melanoma y entre 60 y 80 MBq si la cirugía se realiza el día después de la inyección⁴³. Se pueden utilizar dosis similares en el cáncer oral y orofaríngeo, donde la inyección es también superficial. En el cáncer de mama se precisan dosis

mayores de 100 MBq si la inyección es intraparenquimatosas. Se ha calculado que el riesgo de no identificar el ganglio centinela disminuye progresivamente al aumentar la dosis inyectada desde 60 MBq a más de 120 MBq⁶². También es posible incrementar la actividad específica del radiotrazador, aumentando de esta forma la actividad en los ganglios centinelas⁶³.

Hasta la fecha existen publicados dos casos de reacciones alérgicas a los radiotrazadores^{64,65}, en concreto a los nanocoloides de albúmina. En ambos casos se trató de una reacción transitoria en la piel (urticaria), que presentó buena respuesta a los corticoides tópicos. No obstante es necesario conocer si el paciente tiene antecedentes de hipersensibilidad a los productos de la albúmina humana para evitar potenciales reacciones anafilácticas.

1.3.3.3.- Protección radiológica en la BSGC.

En la actualidad se utilizan radiotrazadores para localizar el ganglio centinela en la mayoría de centros que disponen de esta técnica. La exposición a radiación del personal de quirófano o de anatomía patológica es mínima⁶⁶. Tanto en Estados Unidos como en Europa se han realizado estudios donde se demuestra que la radiación que recibe el equipo médico es insignificante^{66,67}. No obstante, al tratarse de un procedimiento que utiliza radiaciones ionizantes, los médicos, técnicos y enfermeros deben ser informados acerca de los riesgos y llevar la protección adecuada que determine cada institución. Actualmente la exposición debida a la actividad radiactiva utilizada en este procedimiento es tan baja, que no es necesario que el personal que no tenga otro tipo de procedimiento que utilice radiaciones utilice blindaje⁶⁸. Todo el material susceptible de estar contaminado, como batas, gasas, instrumental, restos biológicos, etc... debe ser tratado según la normativa de cada centro.

La radiación que recibe el paciente en la realización de la técnica del ganglio centinela se estima en 0,32 mSv. La dosis que recibe un paciente comparada con otras fuentes habituales de radiación se muestra en la Tabla 3⁶⁶ de la siguiente página.

1.3.3.4.- Técnica combinada.

No existe un consenso sobre cuál es la técnica ideal para identificar el ganglio centinela⁶⁹. Tanto las técnicas basadas en la inyección de colorante como las técnicas basadas en la utilización de radiotrazadores han sido ampliamente utilizadas y han ofrecido resultados satisfactorios.

Dependiendo de la localización del tumor primario es posible realizar una combinación de ambas técnicas, inyectando el radiotrazador el día antes de la cirugía y el colorante el mismo día.

Tabla 3: Dosis de radiación en mSv dependiendo del origen

Técnica del ganglio centinela	0,32 mSv
Radiación cósmica en un vuelo de Londres a Nueva York	0,06 mSv
Radiación cósmica en un vuelo de Londres a Sidney	0,20 mSv
Radiación adicional por la altitud. Un año de residencia en Denver, Colorado, EEUU.	0,88 mSv
Radiación cósmica y de fuentes naturales en un año	3 mSv

En el cáncer de cabeza y cuello la asociación de ambas técnicas (colorantes y radiotrazadores) es considerada por algunos autores⁷⁰, la mejor opción para maximizar la identificación del ganglio centinela, tal como ocurre en el cáncer de mama y en el melanoma. Sin embargo esta técnica no está universalmente aceptada, y hay autores que no ven beneficios en el uso de colorantes principalmente porque el hecho de aplicarlos, puede distorsionar los márgenes del tumor y dificultar la resección quirúrgica.

1.3.4. APLICACIONES DEL GANGLIO CENTINELA.

1.3.4.1.- Melanoma Cutáneo.

La presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales, es el factor pronóstico más importante en los pacientes con melanoma de riesgo intermedio (espesor de Breslow 1-4 mm). Al igual que en el carcinoma de mama, la biopsia del ganglio centinela en melanoma se introdujo para intentar identificar a aquellos pacientes que podían presentar metástasis ganglionares subclínicas y que se pudieran beneficiar de la disección ganglionar regional electiva. Actualmente existen estudios que han determinado que el status histológico del ganglio centinela es el factor aislado más importante para predecir la supervivencia^{68,69}; pacientes con metástasis de ganglio centinela tenían 6,5 veces más riesgo de morir de melanoma que los pacientes con ganglio centinela negativo^{71,72}. Por tanto el diagnóstico del estado de estos ganglios linfáticos regionales es fundamental en el manejo de estos pacientes y se ha visto revolucionado por el desarrollo de la biopsia del ganglio centinela.

Dicha técnica fue validada en 1999⁷³ para la identificación con escasa morbilidad de pacientes con metástasis ganglionares subclínicas.

La biopsia selectiva del ganglio centinela en el melanoma evita la linfadenectomía electiva, técnica que en el 80% ^{71,72,74} de los casos resultaba innecesaria ya que se estima que son un 20% de los melanomas primarios de riesgo intermedio los que van a presentar metástasis ganglionar al diagnóstico. En este 20% de pacientes con metástasis ganglionar subclínica, la biopsia del ganglio centinela posibilita la disección ganglionar terapéutica precoz.

Por lo tanto estamos ante el procedimiento más ampliamente aceptado para el manejo de los pacientes con melanoma en estadios primarios (I y II según la AJCC), con unas tasas de falsos negativos en torno al 5%, con un valor predictivo negativo del 95%, una sensibilidad y un valor predictivo positivo del 100%^{72,74}.

Además esta técnica ha permitido introducir el término micrometástasis en la nueva versión de la clasificación TNM de la AJCC del 2009⁷⁵, como aquella metástasis ganglionar diagnosticada mediante biopsia selectiva de ganglio centinela y considerar el tamaño de dichas metástasis como factor pronóstico. De modo que la presencia de macrometástasis detectadas clínicamente y confirmadas mediante PAAF o biopsia ganglionar, predice un peor pronóstico que la demostración de micrometástasis mediante biopsia selectiva de ganglio centinela.

Pero hay que señalar que a pesar de la importancia de esta información en la toma de decisiones en el paciente con melanoma, la biopsia del ganglio centinela no ha demostrado beneficio en cuanto a la supervivencia. Durante la última década se ha discutido sobre la finalidad terapéutica o pronóstica de la BSGC. Los resultados del *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial* de Morton y colaboradores⁷⁶ establecen las ventajas e indicaciones de la BSGC en base a una amplia muestra prospectiva de pacientes con melanoma con índice de Breslow entre 1,20 y 3,50mm. En este estudio aleatorizado y controlado se comparó un grupo de pacientes sometidos a BSGC y linfadenectomía regional en caso de GC positivo, con un grupo en el que se procedió a seguimiento clínico y linfadenectomía terapéutica en caso de detectar clínicamente la presencia de metástasis regionales. Efectivamente, la BSGC no demostró beneficio en cuanto a supervivencia global del paciente con melanoma; sin embargo, este ensayo demostró claramente

que la BSGC proporciona importante información pronóstica e identifica pacientes con metástasis ganglionar cuya supervivencia puede prolongarse mediante la práctica de una linfadenectomía completa. Además, se observó que las metástasis ganglionares clínicamente ocultas pueden ser detectadas mediante BSGC en un período medio de 16 meses, significativamente más corto que para la detección de metástasis ganglionares mediante la exploración física. Finalmente, el análisis interno del ensayo de Morton y cols. demostró que la supervivencia global fue similar en los dos grupos de estudio, pero entre los pacientes con metástasis ganglionar, la supervivencia a los 5 años fue superior en el grupo de BSGC positiva con linfadenectomía posterior frente a los del grupo de observación (72% vs 52%, $p=0,004$).

Además, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue superior en el grupo de BSGC que en el grupo de observación clínica (78% vs 73%, $p=0,009$). En definitiva este ensayo proporciona el máximo nivel de evidencia a favor de la BSGC como procedimiento de estadificación y para el control regional inmediato de la enfermedad en pacientes con melanoma de riesgo intermedio⁷⁶.

Actualmente está en marcha el *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II* (MSLT-II), cuyo objetivo es determinar si la disección ganglionar electiva tras biopsia positiva de ganglio centinela mejora la supervivencia. Y podemos decir que hasta que no finalice dicho estudio no podemos determinar con altos niveles de evidencia el impacto que tiene la disección ganglionar electiva en la supervivencia.

1.3.4.2.- Cáncer de mama.

Las metástasis linfáticas axilares son el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama, por lo tanto tener disponibles métodos de diagnóstico que puedan determinarlas con exactitud es una de las claves del manejo de esta enfermedad.

Debido a esto, hasta finales de los años 90, la disección ganglionar axilar fue considerada el “gold standard” para la valoración del estado ganglionar y para el tratamiento en pacientes con cáncer de mama, a pesar de la morbilidad que conlleva dicho procedimiento quirúrgico.

El concepto de ganglio centinela (desarrollado por Cabañas en 1977)³⁷ está basado en la teoría de que la invasión tumoral en el primer ganglio de drenaje regional va a revelar el estado del

resto de dicha cuenca ganglionar. Por lo tanto si el primer ganglio de drenaje no está afectado por el tumor no habrá metástasis en el resto de ganglios, en cambio si ese primer ganglio está afectado será necesario realizar la disección ganglionar. Como consecuencia parece posible evaluar el estado ganglionar de una determinada región de drenaje tumoral procediendo al análisis de un único ganglio, evitando al mismo tiempo la morbilidad asociada a la disección axilar.

Existen diversos estudios que comparan las diferentes técnicas de imagen disponibles en la actualidad como son Ultrasonidos, RMN y PET-TAC para poder detectar la presencia de metástasis ganglionares axilares con exactitud. Autores, como Hwang⁷⁷ que en un estudio actual realizado sobre 349 pacientes llega a la conclusión que para la detección de metástasis axilares ganglionares no hay modalidades diagnósticas que puedan reemplazar a la BSGC. Y concluye que aunque el PET-TAC es más preciso que los ultrasonidos y la RMN, ambas técnicas son insuficientes para una correcta toma de decisiones⁷⁷.

Actualmente la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama está validada desde 2003⁷⁸ como una alternativa a la disección ganglionar axilar, con tasas de falsos negativos del 8,8% con un valor predictivo negativo del 95,4%, una sensibilidad del 91,2 % y un valor predictivo positivo y una especificidad del 100%.

El desarrollo de la técnica del ganglio centinela y su examen histopatológico mediante técnicas de multiseccionamiento e inmunohistoquímica, ha permitido identificar con cierta frecuencia focos de micrometástasis ($\leq 2\text{mm}$) y células tumorales aisladas^{77,79}.

A partir de estos hallazgos, se han desarrollado ensayos clínicos⁷⁹⁻⁸¹ que analizan el impacto de la presencia de micrometástasis ganglionar en la evolución de los pacientes con cáncer de mama. El más reciente es el de Galimberti de 2013⁸¹, ensayo aleatorizado sobre casi 1000 pacientes divididos en dos grupos. Ambos grupos presentan ganglio centinela positivo con una o más micrometástasis ($\leq 2\text{mm}$), sin invasión extracapsular. A la mitad de estos pacientes se les realiza disección ganglionar axilar y la otra mitad entran en seguimiento (5 años) sin realizar disección axilar. Cuando se realiza el estudio anatomopatológico de la pieza a los 447 pacientes del grupo de la disección ganglionar, el 13% presentaban metástasis en algún otro ganglio no centinela; 8% tenían un ganglio afecto, 3% tenían dos y un 2% tenían más de dos⁸¹.

Estos estudios no presentan diferencias ni en la supervivencia global, ni en la supervivencia libre de enfermedad entre ambos grupos y por tanto concluyen que la presencia de micrometástasis en un ganglio centinela no debería ser indicación de disección ganglionar axilar⁷⁹⁻⁸¹.

1.3.4.3.- Cáncer oral y orofaríngeo.

La aplicación de la BSGC en pacientes con cáncer oral y orofaríngeo se explicará con detenimiento en el capítulo

1.3.4.4.- Tumores gastrointestinales.

Los tumores del tracto gastrointestinal son tumores muy frecuentes y su diseminación suele ocurrir por vía linfática. El interés del mapeo linfático en este tipo de tumores está aumentando rápidamente.

El drenaje linfático de los tumores gástricos es muy variable, rico y complejo y la extensión y la eficacia de la linfadenectomía es objeto de discusión⁴³. Los equipos pioneros en esta técnica se encuentran en Japón, donde el tratamiento de elección del cáncer gástrico es la gastrectomía con una resección linfática en bloque muy amplia. En la realización de la técnica se utilizan tanto colorantes como radiotrazadores. Se realiza linfogammagrafía tras una inyección endoscópica del radiotrazador y se localiza el ganglio centinela mediante una sonda gammadetectora, en ocasiones por vía laparoscópica⁸². Se trata de una técnica en desarrollo que ha ofrecido resultados prometedores; en un estudio reciente con 145 pacientes⁸³ se pudo detectar el ganglio centinela en el 95% de los pacientes con una sensibilidad del 92% para detectar metástasis. En ocasiones el ganglio centinela se encontraba fuera del territorio linfático esperado, permitiendo al cirujano orientar la linfadenectomía dependiendo de cada paciente.

El cáncer colorrectal es la forma de cáncer más frecuente del tracto gastrointestinal, y es una de las causas de muerte por cáncer más frecuentes en los países desarrollados. El tratamiento quirúrgico incluye una resección amplia del tumor con todos los ganglios linfáticos regionales. Se han propuesto muchas causas de recurrencia, entre ellas una de las explicaciones es que pueden existir micrometástasis en ganglios linfáticos de pequeño tamaño que pasan desapercibidas en la cirugía inicial. La aplicación de un método histopatológico minucioso, incluyendo múltiples secciones, análisis inmunohistoquímico, anticuerpos monoclonales y PCR, puede detectar micrometástasis, aumentando el estadio tumoral e incluyendo al paciente en otro

grupo de terapia. La aplicación de todas estas técnicas a todos los ganglios linfáticos no es factible por su elevado número. Por tanto la aplicación de la técnica del ganglio centinela en el carcinoma colorrectal no persigue como en otros tumores evitar la linfadenectomía, dado que el procedimiento quirúrgico incluye una resección en bloque. El objetivo del ganglio centinela es localizar el ganglio o grupo de ganglios que reciben el drenaje linfático directamente desde el tumor, de forma que se puedan aplicar sobre ellos las técnicas histopatológicas que permitan la detección de micrometástasis. Aunque las premisas iniciales de la aplicación del ganglio centinela en el cáncer colorrectal están claras, algunos estudios ^{84,85} han detectado drenajes no esperados en el 5-8% de los pacientes, lo que ha precisado una modificación del planteamiento quirúrgico inicial. Se trata por tanto de una técnica que permanece en estudio y desarrollo constante y habrá que esperar a la publicación de mayores series de pacientes, que revelen hasta donde llega el papel del ganglio centinela en el cáncer colorrectal.

Existen estudios experimentales donde se ha intentado localizar el ganglio centinela en tumores de esófago, páncreas, intestino delgado y ano. Estos estudios han demostrado que en algunos casos el ganglio centinela se encontraba fuera del territorio linfático que iba a ser extirpado⁴³.

1.3.4.5.- Tumores urológicos

El carcinoma epidermoide de pene metastatiza en los ganglios linfáticos regionales y es el tumor más propenso al ganglio centinela de todos los tumores urológicos. La mayoría de los pacientes no tienen adenopatías en el momento del diagnóstico, no obstante hasta un 20% tienen micrometástasis⁸⁶. La presencia de metástasis linfáticas es un factor pronóstico muy importante y ya que las técnicas de imagen no tienen una alta sensibilidad para detectarlas, la mayoría de los pacientes son candidatos a linfadenectomía inguinal. Este procedimiento tiene una tasa de curación muy alta, pero hasta el 80% de los pacientes reciben la linfadenectomía innecesariamente al no tener metástasis. Por tanto 8 de cada 10 pacientes sufren la morbilidad del procedimiento sin claro beneficio. La técnica del ganglio centinela trata de identificar el subgrupo de pacientes que se van a beneficiar de la linfadenectomía. En los estudios iniciales⁸⁶, que se realizaron con radiotrazadores y sonda gammadetectora, existió un número relativamente alto de recidivas en los ganglios linfáticos regionales (18%). Algunos de estos falsos negativos realizaron cambios en la técnica, incluyendo en el protocolo la realización de inmunohistoquímica para detectar micrometástasis. En el cáncer de pene sucede algo parecido a lo que sucede actualmente en el melanoma, aunque en este caso existen pocos equipos que

cuenten con series de pacientes lo suficientemente grandes como para sacar conclusiones. Tras el seguimiento de los casos iniciales existe una alta tasa de falsos negativos, lo que ha obligado a realizar modificaciones en las técnicas de estudio histopatológico del ganglio centinela, si bien al igual que en el melanoma, el estado del ganglio centinela representa un importante factor pronóstico⁸⁷.

En el cáncer de próstata, la localización del ganglio centinela está todavía desarrollándose. El tratamiento estándar incluye una extensa linfadenectomía pélvica y no solo presenta una morbilidad elevada sino que también prolonga mucho el tiempo de la cirugía. Se han realizado linfadenectomías “limitadas” (incluyendo los ganglios de la iliaca externa y el nervio obturador) que disminuyen la morbilidad pero reducen la sensibilidad para detectar metástasis. La utilización de radiotrazadores para demostrar el drenaje linfático de la próstata fue descrita en 1979⁸⁸, pero tan solo tras la amplia utilización del ganglio centinela en melanoma y cáncer de mama se ha aplicado a estos tumores. El ganglio centinela en el cáncer de próstata permanece a la espera de un consenso para poder aplicar la técnica de manera estandarizada en multitud de centros, pero además de los resultados prometedores, los estudios iniciales con series largas de pacientes han demostrado migración a ganglios linfáticos fuera de los territorios que iban a ser extirpados^{89,90}.

La aplicación del ganglio centinela en los tumores de vejiga y de testículo también está en fases muy precoces. En la vejiga los resultados iniciales⁹¹ con tan solo 13 pacientes, indican que también existe migración fuera del terreno linfático esperado y se han encontrado 3 ganglios linfáticos metastásicos que de otra forma no hubiesen sido extirpados. Estos hallazgos alientan futuros estudios. En los tumores de testículo⁹², tan solo ha sido descrita la técnica y se ha demostrado que es factible. Son necesarios posteriores estudios para revelar su papel.

1.3.4.6.-Tumores ginecológicos

El estado de los ganglios linfáticos también es un factor pronóstico importante para la supervivencia de las pacientes con cáncer de vulva, cérvix y útero. El tratamiento estándar de estos tumores incluye linfadenectomía y tan solo un 25% no tienen complicaciones postoperatorias⁹³. El ganglio centinela también puede ser útil en estos tumores para reducir la morbilidad y mejorar el manejo de estos pacientes.

El cáncer de vulva es el tumor ginecológico donde más experiencia se tiene en la técnica del ganglio centinela. Las metástasis linfáticas son el factor pronóstico más importante en el cáncer de vulva y la supervivencia a 5 años es del 90% cuando no existen metástasis linfáticas, 80% cuando existen 2 o más metástasis linfáticas y 12% cuando existen más de 3^{94,95}. La linfadenectomía inguinofemoral tiene una elevada morbilidad y es necesario desarrollar una técnica que pueda evitar las linfadenectomías innecesarias. Tras unos inicios donde existía un alto número de fallos en la técnica para identificar el ganglio centinela utilizando azul de isosulfán, la técnica combinada incluyendo radiotrazadores alcanza una alta tasa de detección con pocos falsos negativos⁹⁶. No obstante la aplicación de esta técnica no se realiza de rutina y son necesarios más estudios para poder definir la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo⁹⁷. Actualmente está en curso un extenso estudio en fase III en el *National Cancer Institute* (GOG-173) para evaluar el valor predictivo negativo de un ganglio centinela negativo en el cáncer de vulva en estadios I y II⁹⁷.

En el cáncer de cérvix se realiza linfadenectomía retroperitoneal para evaluar el estado de los ganglios linfáticos. En más del 90% de los casos en estadio IA esta linfadenectomía es innecesaria y en casi el 70% de los estadios IIB⁹⁷. La BSGC es un método menos invasivo y más barato, no obstante el drenaje linfático del cérvix abarca una zona muy extensa que incluye los ganglios linfáticos de la iliaca común, de la iliaca externa, hipogástricos, presacros, en el espacio parauterino y en el espacio pararrectal⁹⁸. Los estudios publicados hasta el momento presentan patrones de migración muy dispares, si bien las zonas más frecuentes de migración son la iliaca externa, seguidos de la iliaca común y parametrio en la mayoría de los estudios⁹⁷. En estos procedimientos quirúrgicos es de utilidad el uso de sondas gammadetectoras para laparoscopia, que ayuda a aumentar el éxito del procedimiento. Aunque en el cáncer de cérvix los resultados del ganglio centinela son prometedores, es necesario investigar más a fondo el papel que puede desarrollar y la técnica ideal para su aplicación.

El carcinoma de endometrio es el tumor ginecológico más frecuente en los países industrializados y el estado de los ganglios paraaórticos es un factor pronóstico muy importante. Como en otros tumores ginecológicos la linfadenectomía tiene mucha morbilidad y es necesario desarrollar técnicas menos invasivas como la BSGC. El cáncer de endometrio tiene un difícil acceso para la inyección de colorantes o radiotrazadores y es probablemente por ello por lo que a pesar de ser un tumor muy frecuente, no existen muchos estudios sobre la aplicación de la

BSGC y al igual que en el cáncer de vulva o cérvix, los resultados son prometedores pero son necesarios más estudios⁹⁷.

Otros tumores como el cáncer de vagina tienen series muy pequeñas⁹⁹, en las que la mayor serie es de 4 pacientes y no permite sacar conclusiones.

1.3.4.7.- Cáncer de pulmón.

Se ha intentado aplicar la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de pulmón no microcítico. En estos tumores el mapeo linfático no está todavía estandarizado probablemente por dos razones, la primera es el difícil acceso de los ganglios mediastínicos y la segunda, que al contrario que otros muchos tumores, la linfadenectomía no tiene una elevada morbilidad¹⁰⁰. No obstante la realización de esta técnica puede permitir la realización de exámenes histopatológicos más detallados que podrían ayudar a estadiar mejor el tumor¹⁰¹.

1.4 BSGC EN EL CÁNCER ORAL Y OROFARÍNGEO

1.4.1. VENTAJAS RESPECTO A LA DISECCIÓN CERVICAL ELECTIVA

En la actualidad el procedimiento estándar para realizar tanto el estadiaje, como el tratamiento de aquellos pacientes con cáncer oral y sin metástasis cervicales clínicas (N0), sigue siendo la disección cervical electiva (DCE). Dicha disección se justifica en los casos de tumores con un riesgo de diseminación ganglionar superior al 20% ^{102,103}. Es a la vez un método diagnóstico y terapéutico ya que nos proporciona material para poder realizar el estudio anatomopatológico y además permite eliminar las posibles metástasis subclínicas. Sin embargo el tratamiento es realmente efectivo en un 30% de los pacientes donde se encuentran metástasis cervicales en el estudio histológico (evitaría los falsos negativos y el infratratamiento) mientras que el 70% de los pacientes estarían sobretratados ¹⁰²⁻¹⁰⁴ con el grado de morbilidad y costes que esto conlleva.

La BSGC en el cáncer oral ha sido propuesta como una alternativa a la DCE en aquellos pacientes sin metástasis cervicales clínicas, intentando reducir el número de linfadenectomías y la morbilidad que conllevan. Hay numerosos estudios que validan la eficacia de esta técnica ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. En 2012, Thompson ¹⁰⁸ publicó el mayor meta-análisis de biopsia de ganglio centinela en pacientes con cáncer oral y orofaríngeo, siendo además el primero en incluir tumores de hipofaringe y supraglóticos. Los datos presentados en este estudio demostraban que si la BSGC era negativa en pacientes con cáncer oral y orofaríngeo también sería negativo el estudio anatomopatológico de la pieza de disección cervical. Por lo tanto la BSGC permitiría seleccionar aquellos pacientes que realmente se beneficiarían de la disección ganglionar reduciendo los costes y la morbilidad de esta técnica ¹⁰⁸.

Otra ventaja de la BSGC es que esta técnica mejora la estadificación respecto a la linfadenectomía, ya que debido a que se reduce el número de ganglios extirpados es posible realizar un estudio anatomopatológico mucho más exhaustivo. El gran número de ganglios que se extirpan en la pieza de disección cervical representa una enorme carga de trabajo para el patólogo, y restringen el estudio a las técnicas estándar con Hematoxilina/Eosina. Por el contrario al realizar la BSGC se obtiene un número mucho menor de ganglios, lo que permite emplear técnicas adicionales como el multiseccionamiento del ganglio y las técnicas de

inmunohistoquímica. Estas técnicas adicionales han permitido la detección de pequeños depósitos tumorales, de manera que se han introducido los términos de:

- ITCs, los cuales son simples células tumorales aisladas o pequeños “racimos” de células tumorales no mayores de 0,2 mm de diámetro.
- Micrometástasis definidas como un depósito tumoral que está entre 0,2 y 2mm, y se reconocen como una entidad independiente.
- Macrometástasis, cuando los depósitos tumorales son mayores de 2 mm.

Esta clasificación también ha sido propuesta para su uso en el contexto de la biopsia del ganglio centinela en el cáncer oral y orofaríngeo y ampliamente aceptado que tanto las ITCs, como las micro y las macrometástasis pueden tener diferentes implicaciones pronósticas y terapéuticas. De hecho ya en la sexta edición del manual de la AJCC se incluyen en la clasificación TNM³².

1.4.2 INDICACIONES /CONTRAINDICACIONES

Durante la última década la BSGC ha sido validada por su viabilidad y precisión contra el “gold standard” la DCE, en muchos estudios desde diferentes centros a lo largo de todo el mundo¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. La mayoría de estos estudios están restringidos al cáncer oral y orofaríngeo, con una fuerte preponderancia de los cánceres de cavidad oral. Por lo tanto con respecto a la localización anatómica del tumor primario, actualmente podemos considerar que el procedimiento de la BSGC solo está validado para aquellos tumores localizados en cavidad oral y en sitios accesibles de la orofaringe (paladar blando, pilar amigdalino, etc...), y esta sería su principal indicación.

Hay tres principales situaciones clínicas en las cuales está ampliamente aceptado el uso de la BSGC para el cáncer oral y orofaríngeo¹⁰⁹:

- La primera y más frecuente es realizar el estadiaje de un cuello N0 clínico, con un tumor primario ipsilateral.
- La segunda indicación sería estadiar el cuello N0 clínico ipsilateral y contralateral en aquellos tumores cercanos a la línea media.
- Y la tercera sería valorar el cuello contralateral N0 clínico en aquellos tumores que están cercanos o cruzan la línea media con un cuello ipsilateral N+; a fin de decidir si estos pacientes

van a precisar una doble disección cervical o si se puede reducir la morbilidad del procedimiento, realizando una disección ganglionar ipsilateral y una BSGC del cuello contralateral.

En cuanto a las contraindicaciones, la mayoría de los protocolos excluyen a los niños y a las mujeres durante el embarazo y la lactancia por razones de seguridad, ya que la mayoría de radiotrazadores no están aprobados para su uso en estos pacientes. Aun así se puede plantear analizar el riesgo-beneficio del empleo de la técnica en cada caso de forma individualizada¹⁰⁹.

1.4.3. ASPECTOS CONTROVERTIDOS

1.4.3.1. Tumores de gran tamaño (T3-4)

En cuanto al tamaño tumoral, existe bastante consenso en que la BSGC debería restringirse a aquellos tumores de pequeño tamaño (T1-2)¹¹⁰. Parece ser que cuando se trata de tumores de gran tamaño (T3-4), la indicación no es tan clara por varios motivos:

- Es más dificultoso rodear completamente el tumor para inyectar el radiotrazador.
- Estos tumores muestran tendencia a drenar hacia múltiples cuencas linfáticas.
- La mayoría de los pacientes pueden requerir una disección cervical para conseguir acceso quirúrgico durante la resección tumoral y para la posterior reconstrucción del defecto.

1.4.3.2. Pacientes que han recibido tratamiento previo

Existe otra indicación que hasta la fecha es más anecdótica que real, y serían aquellos pacientes que han sufrido previamente tratamiento con radioterapia o una disección ganglionar¹⁰⁹. Estos pacientes son excluidos de los protocolos de ganglio centinela y aunque es obvio que tanto la radioterapia como la cirugía van a distorsionar los patrones habituales de drenaje linfático, en el caso de pequeñas recurrencias o de segundos tumores primarios, la BSGC podría ser utilizada para analizar las nuevas vías de propagación linfáticas y dirigir la intervención quirúrgica hacia esas localizaciones de riesgo.

1.4.3.3. El papel de las micrometástasis

Las técnicas de multiseccionamiento e inmunohistoquímica aplicadas al estudio anatomopatológico del ganglio centinela han permitido poner en evidencia pequeños depósitos tumorales, definidos como ITCs y micrometástasis.

Se postula que estos depósitos van a tener diferentes implicaciones pronósticas y terapéuticas, pero en la actualidad la recomendación es realizar disección cervical cuando existan depósitos tumorales en el/los ganglios centinelas independientemente de su tamaño¹⁰⁹. Con más datos y experiencia, estas recomendaciones podrían modificarse en el futuro.

1.4.4 LA BSGC COMO ÚNICO MÉTODO DE ESTADIAJE

Algunos centros han dejado de realizar disecciones cervicales en aquellos pacientes con ganglio centinela negativo, en gran parte debido a los resultados alentadores de los estudios de validación. El alto nivel de precisión registrado en el procedimiento de la BSGC con tasas de falsos negativos del 5%, han permitido a algunos investigadores utilizarlo como única herramienta de estadiaje en pacientes seleccionados.

Los trabajos más destacados publicados hasta el momento en referencia a esta técnica, incluyen:

- Un estudio multicéntrico en 2010 de Alkureishi y cols.¹¹⁰ que registra los resultados de la BSGC en 134 pacientes de 6 centros europeos. Todos los pacientes tenían tumores T1/2 N0 a los que se les realizó BSGC seguida de disección cervical o solo BSGC. Registran una tasa de localización del ganglio centinela del 93%, una sensibilidad del 91% y un valor predictivo negativo al 95%. Un detalle a destacar de este estudio es que tanto la tasa de localización del ganglio centinela como la sensibilidad fueron significativamente más bajas en aquellos pacientes cuyos tumores estaban localizados en el suelo de la boca. Los autores atribuyen estas discrepancias a las dificultades técnicas para el acceso a los tumores de esta localización y a la proximidad del tumor primario a la cuenca ganglionar, que puede enmascarar la localización del ganglio centinela. Como resultado los autores concluyen que la BSGC puede aplicarse de forma exitosa como único método de estadiaje cervical en la mayoría de los tumores de cavidad oral y orofarínge, pero aconseja cautela cuando el tumor se localiza en el suelo de la boca.

-En los EEUU, *The American College of Surgeons Oncology Group* (ACOSOG) presentó otro estudio prospectivo multicéntrico de validación¹⁰⁶, que incluía 137 pacientes con cáncer oral T1-2N0 procedentes de 25 instituciones. Estos autores presentaron datos de valor predictivo negativo del 94%, y al igual que en los estudios europeos los autores encontraron que la sensibilidad de la técnica fue menor en aquellos tumores localizados en el suelo de la boca y

concluyen que a pesar de que la BSGC parece una técnica segura se necesitan más avances para poder aplicarla con total seguridad en aquellos tumores de esta localización.

- El tercer estudio¹¹¹ consiste en un estudio prospectivo con 51 pacientes consecutivos de una misma institución con cáncer oral T1/2 N0. En este estudio la tasa de localización fue del 98%. El 40% de los pacientes tuvieron ganglio centinela positivo y sufrieron disección cervical. Solo dos pacientes con ganglio centinela negativo presentaron metástasis cervical en el seguimiento. El valor predictivo negativo fue del 94%, todos los pacientes con ganglio centinela positivo fueron tratados mediante disección cervical ganglionar de los niveles I-III para tumores primarios de la cavidad oral y niveles del I-IV cuando los tumores afectaban a la orofaríngea. No se empleó radioterapia postoperatoria. Los autores concluyen que la BSGC como único método de estadiaje cervical es segura y que los pacientes con ganglio centinela positivo deben ser tratados mediante disección cervical.

- Por último merece la pena destacar los datos procedentes del comité “*European Sentinel Node Trial*” (conocido por las siglas SENT)¹¹² que se centran en aquellos pacientes que son ganglio centinela positivo y se registran 72 pacientes (86 cuellos) con biopsia positiva de ganglio centinela, a los cuales se les realizó disección ganglionar terapéutica como parte del protocolo. En 36 de los 86 cuellos (42%) se encontraron metástasis ganglionares adicionales. De estos ganglios positivos, el 52% se encontraron en el mismo nivel cervical que el ganglio centinela, mientras que otro 44% estaba localizado en un nivel cervical inmediatamente adyacente (superior o inferior) al ganglio centinela positivo. Solo un 4% de los ganglios positivos estaban localizados en otro nivel cervical más alejado.

Además solo en uno de los 86 cuellos (2%) se encontró enfermedad metastásica más allá de los niveles I-III. En base a estos datos, los autores concluyen que podría ser factible limitar la disección ganglionar terapéutica a tres niveles cervicales, uno por encima y otro por debajo al nivel donde aparece el ganglio centinela positivo, como un medio de reducir más la morbilidad de la disección cervical ganglionar sin comprometer la seguridad oncológica.

1.4.5. SERIES DE CASOS PUBLICADAS POR AUTORES ESPAÑOLES.

Tras realizar una búsqueda bibliográfica centrada en aquellos artículos científicos publicados por autores españoles, encontramos seis artículos entre los años 2007 y 2014.

El primero de ellos publicado en el año 2007¹¹³ desde el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital de Cruces en Bilbao, evalúa la efectividad de la BSGC en el carcinoma epidermoide oral. Para ello diseñan un estudio prospectivo de 25 pacientes con carcinoma escamoso oral que no hubieran realizado ningún tratamiento previo, en estadio clínico T1-T4 N0M0 (de estos 25 pacientes 14 fueron T1-T2 N0M0). La ausencia de enfermedad regional (N0) se determinó mediante exploración clínica y TC cervical. Además para establecer la sensibilidad global de la técnica diseñan un estudio con técnicas de metaanálisis de 10 series publicadas hasta febrero de 2005 que han aplicado la BSGC en el cáncer de cabeza y cuello, a la que suman sus 14 casos T1-T2 N0M0, lo que hace un total de 260 pacientes. Los resultados del metaanálisis pueden verse en la tabla 4 de la siguiente página. Estos autores concluyen que sus datos aportan un cierto nivel de evidencia a que la BSGC es un procedimiento que por su elevada sensibilidad puede ser aplicado en los estadios iniciales del carcinoma escamoso oral.

En los años 2008¹¹⁴ y 2009¹¹⁵ aparecen dos artículos más publicados desde el Servicio de Otorrinolaringología del hospital de Basurto (Bilbao) por Francisco Santaolalla. El primero de ellos¹¹¹ intenta confirmar la utilidad de la BSGC en el cáncer oral y orofaríngeo para la detección de metástasis cervicales clínicamente ocultas. Para ello realizan la BSGC y una DCE posterior a un grupo prospectivo de 25 pacientes con carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo T1-T3N0M0, obteniendo una sensibilidad en la técnica del 73%, una especificidad del 100%, además de un porcentaje de metástasis ocultas del 45% y de Falsos negativos del 18%, datos similares a los encontrados en la literatura.

Ante estos hallazgos llegan a la conclusión que la BSGC es una técnica con elevada fiabilidad para detectar metástasis ocultas (micro y macrometástasis) en el cáncer oral y orofaríngeo, aunque la existencia de un grupo de pacientes con ganglios no centinelas con invasión tumoral (siendo negativo el ganglio centinela), representan un riesgo de diagnóstico erróneo de metástasis.

Autor / N n° pacientes	Localiz. Primaria	Disección cervical	Exactitud	Verdadero Positivo	Falso Negativo	Verdadero negativo	Sensibilidad (IC= 95%)	Razón probabilidad negativa (IC=95%.)	Odds Ratio (IC= 95%)	Método
Hyde N=17	ORL	Electiva, I-II III or I-II-II-IV	17/17 100%	3	1	13	75% (19 - 99)	0,311 (0,08 - 1,19)	63 (2,08 - 1906,1)	(1) LSCT + Probe+D ye
Mozzillo N=41	S.deB. Lengua	MRND III	39/41 95,1%	4	0	35	100% (39- 100)	0,10(0,01 -1,40)	639(1 1,23- 3633)	(1) LSCT + Probe+D ye
Stoeckli N=18	Oral Orofaringe x	Electiva, No especificada	18/18 100%	5	0	13	100% (47- 100)	0,10 (0,01- 1,40)	297 (5,20- 16934,6)	(1) LSCT+ Probe+Dye
Ross N=61	Oral Orofaringe x	23 MRND 38 "wait & see"	61/61 100%	25	2	34	92,6% (75- 99)	0,09 (0,02- 0,29)	703,80 (32,37- 15301,5)	(1)(2) LS CT+ Probe+D ye
Barzan N=13	ORL	Selectiva, Niveles I-II-III y II to IV	11/13 84,6%	3	1	7	75% (19- 99)	0,32 (0,08- 1,23)	35 (1,11- 1094,7)	(3) LSC T+ Probe
Pitman N=14	Oral Orofaringe x	Electiva	13*/14 92,8%	2	0	11	100% (15- 100)	0,174 (0,01- 2,19)	115 (1,81- 7307,3)	(3) LSC T+ Probe
Civantos N=14	Oral	Selectiva, Niveles I-II-III y II a IV	14/14 100%	8	0	6	100% (63- 100)	0,06 (0,01- 0,89)	221 (3,84- 12694,8)	(3) LSC T+ Probe
Kontio N=15	Oral	Electiva, I-II- III o I-II-III- IV	14/15 93,3%	2	1	11	66,7% (9-99)	0,39 (0,11- 1,39)	38,33 (1,18- 1245)	(1) LSCT + Probe+D ye
Hoft N=33	ORL	MRND III Selectiva	30/33 90,9%	11	†	19	100% (71- 100)	0,04 (0,01- 0,64)	897 (16,64- 48346,9)	(3) LSC T+ Probe
Pastore N=20	Oral Orofaringe x	No especificada	20/20 100%	5	0	15	100% (47,7-100)	0,086 (0,006- 1,224)	341 (6- 19355)	(1) LSCT + Probe+D ye
Alvarez Amé- zaga N=14	Oral Orofaringe x	Niveles I-II- III I a IV	14/14 100%	3	0	11	100% (0,29-1,00)	0,13 (0,01- 1,74)	161 (2,67- 9700)	(2) LSCT + Probe+D ye
Meta- análisis N=260	-	-	214 / 223 95,9%	63	4	147	94% (0,85- 0,98)	0,16 (0,08- 0,29)	200,03 (57,09- 700,79)	-

(1): Nanocoll (2): Albures. (3) microcolloid (4) sulfur colloid ORL: oral, orofaringe, laringe y hipopharynx.

*1 caso de no captación, donde la técnica no es aplicable fue positivo a la enfermedad. † Un caso sin ganglios centinelas detectables de cada 3 contenía la enfermedad en la disección del cuello.

Tabla 4. Meta-análisis de casos T1-2 NO M0

En el artículo de 2009¹¹⁵ de este mismo autor, se pretende confirmar la utilidad de la BSGC en pacientes con carcinoma epidermoide de cavidad oral como técnica pronóstica para la detección de depósitos tumorales microscópicos en cuellos catalogados inicialmente como libres de enfermedad (N0). Para ello se realiza un estudio comparativo entre dos grupos de pacientes

diagnosticados de cáncer oral y orofaríngeo. Un grupo retrospectivo tratado mediante extirpación tumoral y disección ganglionar, y un grupo prospectivo tratado mediante BSGC. Sus resultados muestran que la BSGC reduce los tiempos quirúrgicos y la estancia hospitalaria, así como la morbilidad en pacientes afectados por esta patología si la comparamos con la DCE. El resultado sería un tratamiento menos agresivo para el paciente y menos caro para el sistema de salud, con una técnica que permite diferenciar cuáles serán los pacientes que realmente se van a beneficiar de la DCE.

Por último en el año 2014, encontramos tres artículos:

- El primero de ellos¹¹⁶ lo han realizado conjuntamente los servicios de Medicina Nuclear y de Cirugía Maxilofacial del Hospital de Bellvitge (Barcelona), y pretende analizar la influencia de las diferentes vías de drenaje linfático en el planteamiento quirúrgico y al mismo tiempo analizar la seguridad de la BSGC para predecir la afectación ganglionar de pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso oral con cuellos clínicamente negativos (N0).

A pesar de la pequeña muestra de pacientes estudiados (n=25), sugieren que los resultados obtenidos en su estudio apoyan la fiabilidad de la BSGC en los estadios iniciales del carcinoma oral y que la linfografía prequirúrgica es esencial en estos pacientes, ya que puede demostrar drenajes linfáticos inesperados que modifican el enfoque quirúrgico inicial.

- El siguiente trabajo¹¹⁷ procede del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital de Cruces (Bilbao), y comparan dos grupos de pacientes afectados por carcinoma escamoso localizado en suelo de boca. Ellos plantean que la técnica de BSGC es sensible al operador y que analizando la literatura existente, se encuentran altas tasas de falsos negativos cuando se realiza esta técnica en tumores localizados en suelo de boca. Por esta razón diseñan un estudio para establecer si la BSGC es segura en esta localización y si obtienen resultados similares a otros estudios en cuanto a la tasa de falsos negativos. Para ello comparan dos grupos de estudio, un grupo retrospectivo tratado mediante extirpación y DCE, y otro grupo manejado prospectivamente en los que se realiza la BSGC. Y presentan tasas de falsos negativos y de recidivas regionales similares a las halladas en la literatura y con datos similares en cuanto a la supervivencia entre grupos, por lo que concluyen que es una técnica tan segura como la DCE y

además evita el 69,5 % de las DCEs innecesarias. En consecuencia recomiendan el uso de la BSGC en pacientes con carcinoma de suelo de boca, es estadios precoces.

-Por último tenemos este artículo¹¹⁸ procedente del Hospital Universitario de San Sebastián (País Vasco), cuyo objetivo es comparar prospectivamente las diferencias en la funcionalidad del hombro, el linfedema cervical, las características de la cicatriz quirúrgica y otras posibles complicaciones, entre dos grupos de pacientes con carcinoma epidermoide oral en estadio T1-T2 N0. Estos autores postulan que hasta el momento su trabajo es el primer estudio que compara las complicaciones encontradas en pacientes sometidos a BSGC sin necesidad de disección ganglionar posterior, frente a otro grupo de pacientes sometidos a disección ganglionar cervical (niveles I-III).

Como resultado no obtienen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad entre ambos grupos. Y además la BSGC muestra significativamente menor morbilidad cuando se compara con la DCE, con un pronóstico similar en el cáncer oral en estadios precoces.

2. JUSTIFICACIÓN Y ACREDITACIONES

2.1 JUSTIFICACIÓN

El carcinoma epidermoide de cavidad oral y orofaringe representa una parte muy importante de todos los cánceres a nivel mundial, principalmente debido al uso generalizado del tabaco y del alcohol. El factor pronóstico más importante en este cáncer es la presencia de metástasis regionales linfáticas¹⁷, cuya presencia puede disminuir la supervivencia a los 5 años hasta en un 50%¹¹⁹. Por lo tanto, un correcto estadiaje cervical es crucial para el manejo de este tipo de cáncer.

En aquellos pacientes con metástasis ganglionares al diagnóstico (N+), la disección cervical terapéutica es el estándar de tratamiento ampliamente aceptado. Pero en los pacientes N0 (sin metástasis cervicales clínicas), podemos optar entre la disección cervical electiva o la vigilancia cervical. El riesgo de sufrir metástasis cervical en el cáncer oral oscila entre el 10-45%^{17,119}. Dicho riesgo, junto con la consideración de que si las metástasis cervicales se extirpan en estadios subclínicos (no palpables) mejora la supervivencia en un 50%¹⁰², ha hecho que se haya generalizado el uso de la disección cervical profiláctica o electiva (DCE).

La DCE es aquella disección cervical que se realiza en un cuello que no presenta adenopatías clínicas. Dicha disección se justifica en los casos de tumores con un riesgo de diseminación ganglionar superior al 20%^{102,103}. Es a la vez un método diagnóstico y terapéutico ya que nos confirma la posibilidad de diseminación ganglionar en el estudio histológico y permite eliminar las posibles metástasis subclínicas. Sin embargo, el tratamiento es realmente efectivo en un 30% de los pacientes donde se encuentran metástasis cervicales en el estudio histológico (evitaría los falsos negativos y el infratratamiento) mientras que el 70% de los pacientes estarían sobretratados^{17, 102-104} con el grado de morbilidad y costes que conlleva. La alternativa a la disección cervical electiva sería la extirpación del tumor y vigilancia cervical. En estos casos, las metástasis aparecerán en el 30-40%^{102,104} de los pacientes que son los que precisaran la disección cervical terapéutica (aquella disección cervical que se realiza cuando aparecen metástasis cervicales clínicas). Por ello, la literatura publicada aconseja la vigilancia cervical en los casos de tumores de bajo riesgo de metástasis linfática: pequeño tamaño (< 2 cm), mínima invasión en profundidad (< 4 mm) y una favorable diferenciación histológica¹²⁰.

La invasión tumoral en profundidad es actualmente el mejor indicador disponible de enfermedad metastásica oculta¹²⁰, sin embargo en un estudio reciente y riguroso no fue un factor predictivo¹²¹. Además la presencia de características histopatológicas favorables solo reduce el riesgo pero no niega la existencia de metástasis cervicales ocultas.

Otra opción terapéutica del cuello clínicamente negativo en el cáncer oral es la radioterapia cervical que presenta igualmente inconvenientes serios: primero, los pacientes sin micrometástasis cervicales serían tratados innecesariamente; segundo, una vez radiados en caso de recidiva o nuevos tumores primarios no podrían ser nuevamente tratados mediante radioterapia; tercero, no se podría realizar un estadiaje histológico en estos pacientes lo cual es necesario para el plan de tratamiento; y cuarto, la morbilidad que conlleva este tratamiento¹⁰³.

Por tanto el tratamiento de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, debería modificarse en función de la presencia de metástasis ganglionares cervicales ya que es el factor pronóstico de mayor valor y el que implica un mayor descenso de la supervivencia. Sin embargo en el momento actual, las técnicas de diagnóstico por imagen no permiten confirmar con total seguridad la presencia de metástasis cervicales en los cuellos clínicamente negativos, como para determinar que pacientes son los que deben someterse a la disección cervical electiva.

En un meta-análisis realizado en 2012 por Liao et al¹⁹, se comparan las diferentes modalidades de imagen para detectar metástasis cervicales linfáticas en cuellos clínicamente negativos (N0). En este estudio no se encontraron diferencias en la sensibilidad entre las diferentes técnicas de imagen comparadas, mostrando cifras de sensibilidad estimadas del 52%, 65%, 66% y 66% para TAC, RMN, PET y ultrasonidos, respectivamente. Y respecto a la especificidad, el TAC fue superior a los Ultrasonidos, pero no hubo diferencias entre el TAC, RMN y PET. Por lo tanto se concluye que las diferentes modalidades de imagen disponibles en la actualidad son similares en cuanto a su exactitud para definir y diagnosticar cuellos N0.

Existe otro estudio prospectivo de 2005¹²² sobre 124 pacientes con carcinoma epidermoide de cavidad oral de cualquier T, a los cuales se les realiza una evaluación preoperatoria mediante PET, RMN y TAC, posteriormente tras la cirugía el análisis anatomopatológico de los ganglios cervicales se usa como “gold standard”. En este caso los autores concluyen que ninguna de estas

modalidades de imagen puede sustituir el estadiaje cervical patológico obtenido mediante disección cervical.

Cuando revisamos la bibliografía publicada al respecto, encontramos el concepto de ganglio centinela que surge en 1977 por Cabañas³⁷ y lo define como el primer ganglio de drenaje linfático tumoral. Dicho concepto resulta fundamental para comprender la relación entre el tumor primario y su drenaje linfático regional.

Además observamos también que en el tratamiento de las metástasis linfáticas del melanoma cutáneo y del cáncer de mama, varios autores han demostrado que si el primer escalón del drenaje linfático (ganglio centinela) no está afectado en el estudio histológico, la posibilidad de existencia de micrometástasis es menor al 5%^{71,78}. Basándose en esto, los pacientes con estos tumores recibirán el vaciamiento linfático sólo cuando la biopsia del ganglio centinela sea positiva presentando metástasis de la enfermedad.

Si aplicamos estos conceptos al tratamiento del cáncer epidermoide de cabeza y cuello, apreciamos que existen pocos estudios donde se establezca la eficacia de la técnica de la BSGC, en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y cocientes de probabilidades.

Así mismo la citada técnica puede ser considerada una solución intermedia entre la actitud expectante (vigilancia cervical) y la disección cervical (con su elevada morbilidad y consumo de recursos), ya que es un método diagnóstico fácilmente asequible en comparación con otros métodos de imagen.

Otra ventaja de la técnica de la BSGC en comparación con la disección cervical electiva es que proporciona una evaluación más precisa de un menor número de ganglios, al realizar de forma rutinaria técnicas de multiseccionamiento y tinción inmunohistoquímica utilizando anticuerpos anticitoqueratinas AE1/AE3. Estas técnicas han permitido revelar pequeños depósitos tumorales que no se detectaban en el estudio anatomopatológico estándar. Y desde el 2002³² se incluyen en la clasificación de la UICC / AJCC definiéndose como micrometástasis un depósito tumoral que está entre 0,2 y 2mm, y se reconocen como una entidad independiente los depósitos

celulares aislados (ITCs), los cuales son simples células tumorales aisladas o pequeños “racimos” de células tumorales no mayores de 0,2 mm de diámetro.

Por lo tanto la técnica de la BSGC permite mediante una biopsia mínimamente invasiva y el estudio anatomopatológico de dichos ganglios, realizar un estadiaje cervical más preciso que el estudio patológico estándar de toda la muestra de disección cervical, ya que la inmunohistoquímica puede detectar pequeñas metástasis en el 5-13% de los pacientes que permanecían indetectables por hematoxilina/eosina¹²³.

A pesar de todos estos avances en la detección de estos pequeños depósitos tumorales mediante la BSGC, aún no está clara su significación pronóstica en el cáncer epidermoide de cavidad oral y orofaringe. Así como en el cáncer de mama existen diversos estudios que concluyen que la presencia de micrometástasis en un ganglio centinela no debería ser indicación de disección ganglionar axilar⁷⁹⁻⁸¹, en el carcinoma epidermoide de cavidad oral y orofaringe hasta el momento no existe consenso y la mayoría de los autores recomiendan disección cervical ganglionar ante la presencia de depósitos tumorales de cualquier tamaño en el ganglio centinela^{124,125}.

2.2 ACREDITACIONES

El estudio que presentamos recibió la autorización de la **Comisión de Investigación y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Virgen Macarena** y ha sido financiado por el **Instituto de Salud Carlos III** (Fondo de Investigaciones Sanitarias). El proyecto de Investigación en el que se fundamenta el presente trabajo, se ha desarrollado entre los años 2002 y 2013, siendo el investigador principal D. Clara I. Salazar Fernández y en el que la autora de la presente Tesis Doctoral, ha participado como **investigador colaborador** del proyecto.

El contenido de esta Tesis Doctoral se basa en el resultado del citado Proyecto de Investigación que tenía por título “Ganglio Centinela en el Cáncer Oral” (número de expediente: PI02/0482) y financiado con 26.450 € por el **Instituto de Salud Carlos III (Fondo de Investigaciones Sanitarias)**. Se ha realizado en el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario “Virgen Macarena” de Sevilla, con la colaboración de los Servicios de Medicina Nuclear y Anatomía Patológica del mismo centro hospitalario.

Este estudio ha dado lugar a los siguientes resultados preliminares:

- Comunicaciones que han sido presentadas en el **XVII Congreso Nacional de Cirugía Oral y Maxilofacial**, celebrado en Sevilla del 20 al 24 de mayo de 2003, en el **XVII Congreso de la Asociación Europea de Cirugía Craneo-Maxilofacial** celebrado en Tours (Francia) de 2004 , en el **XVIII Congreso Nacional de Cirugía Oral y Maxilofacial** celebrado en La Coruña del 11 al 13 de mayo de 2005, en el **XVIII Congreso de la Asociación Europea de Cirugía Craneo-Maxilofacial** celebrado en Barcelona del 12 al 16 de septiembre 2006, en el **XIX Congreso de la Asociación Europea de Cirugía Craneo-Maxilofacial** celebrado en Bolonia (Italia) del 9 al 12 de septiembre de 2008 y en el **XX Congreso de la Asociación Europea de Cirugía Craneo-Maxilofacial** celebrado en Brujas (Bélgica) del 14 al 17 de septiembre de 2010.
- Artículo publicado en la **Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial**, titulado: “Estudio preliminar del ganglio centinela en el cáncer oral: a propósito de 12 casos”.

Y ha generado los siguientes resultados definitivos:

- En el **XIII Congreso de la Asociación Andaluza de Cirugía Oral y Maxilofacial**, celebrado en Almería los días 13 y 14 de marzo de 2015, se presentó una comunicación y le fue concedido el **ACCESIT al Premio De Investigación Álvaro García Perla**.
- Artículo publicado en el **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, titulado: “Sentinel lymph node biopsy in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma: statistical validation and impact of micrometastasis involvement on the neck dissection decision”.

Las Acreditaciones del Proyecto y las Acreditaciones Curriculares se relacionan en la sección de Anexos (Anexos I a VII).

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

La supervivencia del carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo no ha aumentado en las últimas décadas. La incidencia de metástasis cervicales ocultas en estos pacientes varía según los diferentes autores entre un 20 y un 60%, siendo la afectación cervical el factor pronóstico más importante en estos pacientes ya que cuando aparece, reduce la supervivencia en un 50%. Por ello se ha generalizado el uso de la DCE, aunque se ha demostrado que solo es realmente efectiva en un 30 % de los pacientes (donde se encuentran metástasis cervicales en el estudio histológico), mientras que estaríamos sobretratando al 70% con la alta morbilidad y consumo de recursos que ello conlleva.

De la búsqueda de un método de estadiaje cervical mínimamente invasivo que permita identificar de una forma fiable a los pacientes que realmente se van a beneficiar de la disección cervical, surge el concepto de ganglio centinela.

Nuestro estudio se ha orientado a la validación de la técnica de la BSGC en el carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo, evaluando los distintos aspectos de dicha técnica así como su aplicación para la decisión del tratamiento cervical a seguir. Esto nos permitirá identificar a los pacientes con metástasis cervicales ocultas de una forma relativamente sencilla y al mismo tiempo optimizar los tratamientos disponibles, haciendo un uso más racional de los mismos.

A nivel operativo hipotetizamos:

- En pacientes con carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo con cuellos clínica y radiológicamente negativos, la técnica de la BSGC es eficaz para detectar la presencia de metástasis cervicales subclínicas (metástasis ocultas) y ayuda a decidir si la disección cervical está indicada según del tamaño de la metástasis en el ganglio centinela.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

Objetivos Generales

Este trabajo que presentamos para optar al Grado de Doctor tiene como objetivo general estudiar y realizar un análisis de parámetros en el tratamiento del cáncer oral y orofaríngeo mediante la técnica de la BSGC en una muestra de pacientes con carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo tratados en el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Virgen Macarena entre los años 2002 y 2010.

Objetivos Específicos

Objetivos principales:

1. Validar la técnica de la BSGC como método diagnóstico para detectar las metástasis cervicales ocultas en el carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo de cualquier tamaño tumoral y cuello negativo.
2. Analizar el impacto del tamaño de la metástasis en el ganglio centinela sobre la indicación de la disección cervical.
3. Analizar el impacto del tamaño de la metástasis en el ganglio centinela sobre la supervivencia del paciente.

Objetivos Secundarios

1. Validar la técnica de BSGC como método de estadiaje en pacientes con carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo, sin evidencias clínicas ni radiológicas de adenopatías cervicales (N0).
2. Validar la BSGC como método para la indicación de la disección cervical en pacientes con carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo, sin evidencias clínicas ni radiológicas de adenopatías cervicales (N0).
3. Conocer los patrones individuales de drenaje linfático en el carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo.

4. Mejorar la efectividad de los estudios anatomopatológicos estándar en el análisis de las metástasis cervicales, mediante las técnicas de multiseccionamiento e inmunohistoquímica usadas en la técnica de BSGC.
5. Establecer la asociación entre las características del tumor primario y la posibilidad de aparición de metástasis en el ganglio centinela y no centinelas (pieza de disección cervical).
6. Establecer la asociación entre los distintos tamaños de afectación metastásica del ganglio centinela y las recidivas regionales que desarrollan los pacientes durante el seguimiento.
7. Analizar la influencia de las características tumorales y cervicales sobre la supervivencia de los pacientes con carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo, sin evidencias clínicas ni radiológicas de adenopatías cervicales (N0).

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1. ÁMBITO DE ESTUDIO

Se proyecta un estudio de cohortes prospectivo de 96 pacientes consecutivos con carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo de cualquier tamaño tumoral (según UICC/AJCC), confirmados mediante biopsia, que no presenten adenopatías cervicales clínicas ni radiológicas y que no hayan recibido ningún tipo de tratamiento antitumoral previo, asistidos en el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del área Hospitalaria Virgen Macarena de Sevilla.

5.2. PERIODO DE ESTUDIO

Se incluyeron los pacientes intervenidos de forma consecutiva en el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 2002 y el 30 de Marzo de 2010. Se realiza el seguimiento de la muestra hasta el 31 de Enero de 2015.

5.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se seleccionaron a 96 pacientes con carcinoma epidermoide de cavidad oral y orofarínge, de cualquier tamaño tumoral y sin adenopatías cervicales clínicas ni radiológicas (N0), que de forma consecutiva fueron intervenidos en el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Virgen Macarena de Sevilla. Todos los pacientes aceptaron participar en el estudio y dieron su consentimiento informado por escrito (Anexo V). La Comisión de Ética del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla proporcionó su aprobación previa al desarrollo del estudio (Anexo VI).

5.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

La posibilidad de inclusión en el estudio se plantea desde el momento en que es recepcionado un paciente en el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial con la sospecha diagnóstica de carcinoma epidermoide de cavidad oral y orofarínge, por las diferentes vías posibles de acceso al mismo (urgencias, interconsulta de otras especialidades o derivado a consultas externas desde su médico o dentista de cabecera). Se solicitan las diferentes pruebas diagnósticas necesarias para establecer el diagnóstico de certeza (biopsia y TAC cervical) y aquellas que completan el

estudio preoperatorio del paciente. Una vez conocidas la zona de asiento del tumor y la extensión del mismo, se establece un árbol de decisión terapéutica.

Se define un caso como paciente intervenido en el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del hospital en cuestión, diagnosticado de un carcinoma epidermoide localizado en cavidad oral y orofarínge de cualquier tamaño tumoral (T), que no presente metástasis ganglionares cervicales (N0) ni en la exploración clínica, ni en las pruebas de imagen (TAC cervical). El diagnóstico de caso deberá estar confirmado mediante el estudio histológico de una muestra del tejido tumoral (biopsia). Los criterios de inclusión se resumen en la tabla 5.

TABLA 5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO

1.-Pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide de cavidad oral y orofarínge confirmados mediante biopsia incisional (no se incluyen pilar posterior amigdalino, amígdala o farínge por la dificultad de la técnica).

2.-Cualquier tamaño tumoral y sin metástasis cervicales clínicas (N0), confirmadas mediante exploración clínica y TAC (según la AJCC).

3.- Pacientes que no hayan recibido ningún tratamiento antitumoral previo.

4.- Pacientes que hayan sido informados por el investigador de los objetivos, riesgos y beneficios del estudio, así como de las obligaciones correspondientes y que haya dado por escrito su consentimiento para la participación en el estudio.

5.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron todos aquellos pacientes en los que no se pudo confirmar el diagnóstico mediante biopsia, pacientes que ya habían sido sometidos con anterioridad a otros tratamientos antitumorales que pudieran alterar el patrón de drenaje linfático, pacientes con alta sospecha de metástasis cervicales mediante exploración clínica o estudio de imagen (TAC) (tabla 6),

pacientes en los que no se detectó ningún ganglio centinela en la linfografía preoperatoria (linfografía muda), pacientes con alergia a alguno de los componentes del radiotrazador, también se excluyeron mujeres en el periodo de embarazo y lactancia, así como aquellos pacientes que tras recibir la información oportuna se negaron a participar en el estudio (tabla 7).

TABLA 6. CRITERIOS EXCLUSIÓN MEDIANTE TAC

1. Ganglio > 1.5 cm en niveles I y II.
2. Ganglios > 1 cm en niveles III al VI.
3. Grupos de ganglios asimétricos con un diámetro axial mínimo de 8mm en las zonas de drenaje linfático de riesgo.
4. Necrosis central.
5. Aumento irregular.
6. Bordes irregulares o pobremente definidos.

TABLA 7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN EN EL ESTUDIO

- 1.- Casos sin confirmación mediante biopsia.
- 2.- Pacientes que hayan recibido tratamientos antitumorales previos.
- 3.- Pacientes con metástasis cervicales clínicas en el momento del diagnóstico.
- 4.- Pacientes con linfografía muda.
- 5.- Que presenten alergia a alguno de los componentes del radiotrazador utilizado para realizar la linfografía.
- 6.- Criterios de exclusión mediante TAC (tabla 6).

Cada caso sospechoso de carcinoma epidermoide de cavidad oral y orofaringe fue invitado a participar en el estudio. El status de “caso definitivo” se alcanzó cuando la biopsia, la exploración clínica y el TAC cervical confirmaron el diagnóstico definitivo de carcinoma epidermoide N0. En este momento siempre en una visita preoperatoria, se entregó al paciente un consentimiento informado acerca del estudio en el que entra a formar parte (Anexo V), este consentimiento incluye un documento de información para el paciente elaborada al efecto.

5.4. TAMAÑO MUESTRAL

Para la validación de la técnica de BSGC se calcula un tamaño muestral de 96 pacientes para un intervalo de confianza del 95% y una precisión de $\pm 2\%$ estimando a priori la sensibilidad de la técnica de radiolocalización del ganglio centinela en un 99% con respecto a la prueba patrón y aumentando un 20% por posibles pérdidas.

5.5. VARIABLES DE ESTUDIO

En los pacientes seleccionados procedimos al estudio detallado de su historial médico con el fin de identificar y conocer todos los aspectos relacionados con sus antecedentes médicos y quirúrgicos.

La información según el protocolo de trabajo era recogida en el momento del diagnóstico, durante la realización de la linfografía, durante la intervención quirúrgica y del estudio anatomopatológico postquirúrgico.

La información se anotaba en una tabla de recogida de datos. Dicha información era archivada en una base de datos diseñada por la investigadora mediante el programa SPSS 20.0 y almacenada en campos que contenían las siguientes variables: demográficas, variables obtenidas durante la linfografía, variables obtenidas durante la cirugía, variables del examen anatomopatológico (características tumorales, del ganglio centinela y del espécimen de la disección cervical) y las variables relacionadas con el seguimiento de los pacientes.

5.5.1. DATOS DEMOGRÁFICOS DE LA MUESTRA

- Nombre
- N° Historia
- Teléfono
- **Edad**, en el momento de recibir la técnica quirúrgica. Variable cuantitativa. Expresada en años.
- **Sexo**. Variable cualitativa dicotómica (hombre/mujer).

5.5.2. CARACTERÍSTICAS TUMORALES.

- **Tamaño tumoral**. Variable cualitativa ordinal. Definida como T1, T2, T3 y T4, según la clasificación de la UICC/TNM.
- **Localización oral del tumor primario**. Variable cualitativa policotómica.
- **Estadio pre-quirúrgico**. Variable cualitativa ordinal (I, II, III, IV). Según UICC/AJCC
- **Grado de diferenciación**. Variable cualitativa ordinal. Definido como pobre, moderado o bien diferenciado basándonos en el grado de queratinización, en la presencia o ausencia de puentes intercelulares y en el grado de pleomorfismo nuclear. En aquellos tumores donde más de un patrón histológico de diferenciación estaba presente, el grado se asignó basándonos en el patrón predominante.
- **Grado de pleomorfismo nuclear**. Variable cualitativa ordinal. Se valora en relación a la variabilidad de la forma y al tamaño de los núcleos neoplásicos en comparación con los normales. Puede ser leve si los núcleos son pequeños, regulares y uniformes en tamaño, moderado si presenta moderada variación en forma y tamaño, y abundante cuando presenta un marcado pleomorfismo y anaplasia.
- **Número de mitosis por 10 campos de aumento**. Variable cualitativa ordinal. Se define como leve de 0-5 mitosis por campo, moderado de 6-10 y abundante si hay más de 10 mitosis por campo.
- **Profundidad tumoral**. Variable cuantitativa expresada en mm. Definida como el espesor máximo tumoral medido en sentido vertical desde la superficie del tumor, excluyéndose aquellas áreas correspondientes a inflamación o queratinización.

- **Grado de infiltración linfoplasmocitaria.** Variable cualitativa categórica. Se define como intenso o no intenso, y se define infiltración intensa como un marcado infiltrado inflamatorio crónico localizado en la interfase del tumor y en el estroma subyacente.

5.5.3. VARIABLES OBTENIDAS DURANTE LA LINFOGRAFÍA

- **Nº de ganglios centinelas primarios y secundarios.** Variable cuantitativa. Se considera como ganglio centinela primario aquel o aquellos que aparecen en primer lugar en la linfografía dinámica, mientras que ganglio centinela secundario es aquel que aparece transcurrido un determinado periodo de tiempo.
- **Nivel de localización de ganglios primarios y secundarios.** Variable cualitativa policotómica (I,II,III,IV,V)
- **Tiempo de aparición del primer ganglio linfático.** Variable cuantitativa expresada en minutos. Definida como el tiempo que transcurre desde el momento de inyección del radiotrazador peritumoral hasta que aparece el primer ganglio centinela en la linfografía.
- **Número de cuellos.** Variable cuantitativa.
- **Identificación del ganglio centinela por linfografía.** Variable cualitativa, categórica (sí/no).
- **Salto de escalón.** Variable cualitativa, categórica si/no.

5.5.4. VARIABLES RELACIONADAS CON EL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

- **Identificación del ganglio centinela por radiolocalización.** Variable cualitativa, categórica (sí/no).
- **Nº de ganglios centinelas identificados por radiolocalización.** Variable cuantitativa.
- **Nivel anatómico cervical de los ganglios centinelas identificados por radiolocalización.** Variable cualitativa, policotómica.
- **Concordancia linfografía con la cirugía.** Variable cualitativa categórica (sí/no).

5.5.5. VARIABLES RELACIONADOS CON EL ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA Y NO CENTINELA.

- **Nº de ganglios centinelas positivos.** Variable cuantitativa. Definida como el número de ganglios centinelas positivos que presenta el paciente con cualquier técnica anatomopatológica H-E e IHQ).
- **Nº de ganglios centinelas positivos con H&E.** Variable cuantitativa. Se consideran únicamente aquellos ganglios centinelas que son positivos mediante Hematoxilina-Eosina.
- **Nº de ganglios centinelas positivos con IHQ.** Variable cuantitativa. Se consideran aquellos que son positivos mediante técnicas de inmunohistoquímica.
- **Tamaño de la metástasis del ganglio centinela.** Variable cualitativa ordinal. Se define como nidos celulares aislados (ITCs) cuando son pequeños acúmulos celulares no mayores a 0,2 mm en su diámetro mayor localizados en el interior del ganglio linfático, sin evidencia de afectación extracapsular, ni reacción estromal ni proliferación. Micrometástasis cuando miden entre 0,2 y 2 mm y macrometástasis cuando tienen un tamaño mayor de 2 mm de acuerdo con la definición de la UICC/TNM.
- **Casos verdaderos positivos.** Se definen como aquellos casos que presentan ganglio centinela metastásico con disección cervical metastásica, y aquellos casos que presentan ganglio centinela metastásico con disección cervical no metastásica.
- **Casos verdaderos negativos.** Se definen como aquellos casos que no presentan metástasis en el ganglio centinela ni en la pieza de la disección cervical.
- **Casos falsos negativos.** Se define cuando aparece un ganglio metastásico en la pieza de disección cervical siendo negativo el/los ganglios centinelas.
- **Positividad del cuello.** Variable cualitativa categórica (sí/no). Se define cuando aparecen uno o más ganglios no centinelas metastásicos en la pieza de disección cervical.
- **Nº de ganglios positivos en el cuello.** Variable cuantitativa. Se define como el número de ganglios no centinelas metastásicos existentes en la pieza operatoria de la disección cervical.
- **Estadio Postquirúrgico.** Variable cualitativa ordinal (I, II, III y IV).
- **Concordancia diagnóstica entre los dos anatomopatólogos.** Variable cualitativa categórica (sí/no). La correlación interobservador para variables se estudiará mediante porcentaje.

5.5.6. VARIABLES RELACIONADAS CON EL SEGUIMIENTO

- **Supervivencia total Absoluta y Actuarial (cuantitativa):** número de meses desde el tratamiento quirúrgico hasta el fallecimiento del paciente o hasta la última revisión si se encontraba libre de enfermedad (valor censurado). Si en el momento de la última revisión presentan enfermedad oncológica en fase terminal se considerará como fallecido.
- **Supervivencia daño-específica Absoluta y Actuarial (cuantitativa)** tras eliminar los pacientes fallecidos por otras causas, número de meses desde el tratamiento quirúrgico hasta el fallecimiento del paciente por la enfermedad o hasta la última revisión si se encontraba libre de enfermedad (valor censurado). Si en el momento de la última revisión presentan enfermedad oncológica en fase terminal se considerará como fallecido.
- **Metástasis cervical contralateral (categórica):** aparición de metástasis linfáticas cervicales contralaterales comprobadas durante el seguimiento mediante estudio histológico. Expresado como caso afirmativo o negativo.
- **Recidiva local (categórica):** reaparición del tumor en la cavidad oral y/o orofarínge, en la zona de la cicatriz donde previamente se encontraba el tumor primario comprobado mediante estudio histológico, durante los cinco primeros años de postoperatorio. Expresado como caso afirmativo o negativo.
- **Recidiva regional (categórica):** reaparición de metástasis linfáticas en el cuello intervenido (D.C) comprobado por estudio histológico. Expresado como caso afirmativo o negativo.
- **Segundos tumores primarios (categórica):** Aparición de un nuevo tumor en cavidad oral o en otra zona del organismo sin relación de continuidad con el tumor primario oral / orofarínge, o un nuevo tumor oral próximo al tumor primario después de más de 5 años de seguimiento sin enfermedad. Expresado como caso afirmativo o negativo.
- **Metástasis a distancia (categórica).** Diseminación del tumor hacia otras zonas del organismo (pulmón, hueso, cerebro, etc...). Expresado como caso afirmativo o negativo.
- **Seguimiento (cuantitativa).** Expresado en meses. Se realiza mensualmente durante el primer año, cada dos meses durante el segundo año, trimestralmente el tercero, cada seis meses durante el cuarto año y anualmente a partir del quinto año.

Para el estudio analítico, se consideran como variables independientes:

- Afectación metastásica del ganglio centinela
- Tamaño de la afectación metastásica del ganglio centinela .

Y como variables dependientes:

- Afectación metastásica de la pieza de disección cervical

5.6. TRATAMIENTO

Todas las investigaciones y procedimientos fueron realizados en su totalidad en el Hospital Virgen Macarena con el mismo equipo de médicos especialistas en Cirugía Maxilofacial, Medicina Nuclear y Anatomía Patológica.

5.6.1. PREOPERATORIO

De forma previa a la intervención quirúrgica (18 h antes), a todos los pacientes se les realiza una linfografía cervical con nanocoloides $-Tc^{99m}$, mediante una inyección submucosa peritumoral (figura 12) con una dosis total de 37 MBq de nanocoloides- Tc^{99m} (en 4 puntos como mínimo), utilizando una jeringa con aguja permanente para evitar la salida del radiotrazador a la boca. Esta maniobra se realiza siempre por los mismos profesionales. De esta forma el radiotrazador difunde a través de los canales linfáticos hasta almacenarse en el ganglio centinela (primer ganglio de drenaje) y posteriormente en el resto de la red linfática.



Figura 12. Inyección peritumoral del radiotrazador

Posteriormente el paciente realiza enjuagues orales para prevenir el estancamiento intraoral o la deglución de material radiactivo residual. Entonces se realiza la linfografía y gammagrafía

cervical con una gammacámara, realizada siempre por las mismas personas (figura 13). Se inicia con un estudio dinámico a los 2 minutos de la inyección. Dicho estudio se realiza en los 15 primeros minutos (una imagen cada 1-5 segundos), en sentido anterior con el paciente en decúbito supino con la cabeza en hiperextensión (el paciente debe estar en la posición más similar a la colocación del mismo en la mesa de quirófano) para identificar la migración del radiotrazador a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios centinelas. Posteriormente se realizan unas imágenes estáticas en lateral y anterior a los 15, 30, 60 y 120 minutos posteriores a la inyección. Se utilizará un marcador “caliente” para estimar la localización del ganglio centinela (primer drenaje linfático), marcándose en la posición más aproximada posible. Para ello, se marca la silueta del paciente mediante un lápiz radiactivo con el fin de ayudar a posicionar en el cuello los centelleos de las imágenes obtenidas (figura 13).



Figura 13. Linfografía donde se identifican la zona de inyección y ganglio centinela

La localización cervical exacta del ganglio centinela se marca a partir de un punto emisor radioactivo, el cual se observa en la imagen de la cámara y se moviliza hasta alcanzar la de los ganglios linfáticos radiactivos. Su posición se marca en la piel con tinta indeleble.

Cuando la zona de inyección se superpone a la región linfática de drenaje, puede resultar difícil la identificación del ganglio centinela en las imágenes. Para evitar esta superposición de la

radiactividad se deben realizar diversas proyecciones o eliminarlas de las imágenes que vamos adquiriendo. Para ello puede protegerse el lugar de la inyección mediante una placa de plomo maleable de un espesor aproximado de 3 mm o aplicar una máscara de software en la imagen adquirida, utilizando como base una región de interés dibujada alrededor del primario. La linfografía será valorada por dos especialistas en Medicina Nuclear de forma ciega.

Desde el año 2009 contamos con la fusión de las imágenes planares de la linfografía y las imágenes 3D obtenidas mediante TAC (SPECT-TAC), de modo que esto nos permite una identificación preoperatoria mucho más fidedigna de los ganglios centinelas al tener una referencia anatómica (figura 14).



Figura 14. SPECT-TAC

5.6.2. QUIRÚRGICO

En el momento del tratamiento quirúrgico procedemos primero a la extirpación de la lesión tumoral para evitar que el centelleo propio de la lesión enmascare el centelleo de los ganglio/s centinela/s. Posteriormente se comprueba la localización linfogammagráfica de los acúmulos de radiactividad en los ganglios centinelas mediante un rastreo cervical cutáneo utilizando una sonda captadora de rayos gamma (Navigator GPS Tyco) (figura 15). Esta sonda transforma la radiación emitida por los ganglios centinelas a un preamplificador y procesador de señales que permite medir la radiactividad de cada tejido rastreado. El acúmulo de radionúclido en

determinadas zonas se percibe escuchando la señal emitida por la sonda la cual aumenta de tono a medida que el nivel de emisión radiactiva aumenta.



Figura 15. Sonda captadora de rayos gamma Navigator®

Una vez localizados los ganglios radiosensitivos sobre la piel, se procede a realizar la biopsia de los ganglios centinelas. Esta biopsia es realizada siempre por los dos mismos cirujanos con curva de aprendizaje. Posteriormente a la biopsia se realiza una disección cervical que debe englobar los niveles linfáticos del I al V y será una disección funcional o radical según los hallazgos intraoperatorios. Se realiza la incisión cutánea, el levantamiento de los colgajos cervicales y exposición del lecho cervical donde se identifican los ganglios positivos mediante la sonda captadora de rayos gamma introducida en una envoltura estéril con la disección y exéresis de todos los ganglios centinelas positivos. Posteriormente se realiza la disección cervical de acuerdo al tratamiento estándar de esta enfermedad avalado por la literatura publicada al respecto. Se termina la fase quirúrgica con un rastreo del lecho quirúrgico cervical y de la muestra de disección en busca de actividad residual. Para ello la pieza operatoria cervical obtenida se coloca en una mesa auxiliar y es analizada por la sonda captadora de rayos gamma para detectar la existencia de ganglios centinelas que serán disecados de la pieza operatoria. Desde el año 2009 disponemos de la ayuda en quirófano de la gammacámara portátil Sentinella® (figura 16), muy útil combinada con la sonda Navigator® para la localización exacta de los ganglios centinelas. Los ganglios positivos primarios, los ganglios positivos secundarios y el resto de la pieza operatoria se recogen en botes independientes para su estudio anatomopatológico.



Figura 16. Gammacámara portátil Sentinella®.

Resumiendo, la localización del ganglio centinela se realiza con sonda captadora de rayos gamma metida en una funda estéril y se hará:

- In vivo antes de la incisión quirúrgica marcando en la piel los ganglios positivos.
- Ex vivo en los ganglios extirpados inicialmente positivos (ganglios centinelas).
- In vivo en el lecho linfático (resto de tejido linfoadiposo cervical aún no reseado) tras eliminar los ganglios centinelas inicialmente positivos.
- Ex vivo en el resto de la pieza operatoria obtenida en la disección cervical.
- In vivo en el lecho quirúrgico tras eliminar la pieza de disección cervical.

No existe consenso entre los diferentes autores del nivel umbral de radiactividad a partir del cual se pueda asegurar que un ganglio linfático extirpado sea un ganglio centinela, ya que el número de ganglios centinelas y su nivel de radiactividad variarán en función del radiotrazador empleado y del tiempo transcurrido entre la inyección y el procedimiento quirúrgico. Nosotros en términos

prácticos consideramos un ganglio radiopositivo cuando se realiza, al menos un conteo del 10% del conteo del ganglio centinela. Identificamos como ganglios centinelas primarios aquellos que aparecen los primeros en la linfografía, mientras que los que aparecen en un periodo más tardío se identifican como ganglios centinelas secundarios. Nosotros consideramos como lecho cuando en la zona obtenemos un conteo menor del 5% del conteo del ganglio centinela.

5.6.3. POSTOPERATORIO

El seguimiento postoperatorio de los pacientes se realiza mensualmente durante el primer año, cada dos meses durante el segundo año, trimestralmente el tercero, cada seis meses durante el cuarto año y anualmente a partir del quinto año.

5.6.4. ESTUDIO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

El estudio histopatológico de los ganglios centinelas y de la pieza cervical lo tomaremos como patrón de referencia para establecer la precisión de la técnica del ganglio centinela. Ambos estudios se analizarán independientemente entre sí.

Es quizás el aspecto más controvertido de la técnica del ganglio centinela ya que no existe uniformidad entre los diferentes autores en cuanto a metodología. El estudio anatomopatológico de los ganglios centinelas propugnado por la mayoría de los autores incluyen dos técnicas especiales:

1. Seccionamiento múltiple y tinción mediante hematoxilina-eosina.
2. Tinción inmunohistoquímica utilizando anticuerpos anticitoqueratinas AE1/AE3.

Diferentes estudios demuestran que la sección múltiple de los ganglios y la técnica de inmunohistoquímica con citoqueratinas incrementa la conversión de ganglios negativos con hematoxilina-eosina en un 12-31% para el carcinoma de mama y en un 12% para el melanoma¹²⁶. Y que si el ganglio centinela está libre de tumor con la tinción hematoxilina-eosina y con las técnicas inmunohistoquímicas la probabilidad de que un ganglio no centinela negativo para la hematoxilina-eosina esté afecto es menor de 0,1%¹²⁶. Nosotros realizaremos el estudio anatomopatológico siguiendo los pasos establecidos por Stoeckli et al¹²⁷.

Estudio de la pieza de disección cervical o ganglios no centinelas

Por ello, todos los ganglios de la muestra de disección cervical mayores de 0,5 cm deben ser identificados en su nivel anatómico y estudiado mediante el examen histopatológico estándar:

1. Bisección hiliar o a través de su eje mayor.
2. Tinción mediante hematoxilina eosina y estudio de una sección de 3-4 micras de cada mitad.
3. Se valorará el grado de afectación tumoral, la diseminación extracapsular y la presencia de necrosis central.
4. Los ganglios cervicales no centinelas mayores de 2,5cm se deben procesar igual que los ganglios centinelas.

El estudio de los ganglios centinelas

1. Los ganglios centinelas serán seccionados a través de su hilio o su eje mayor. Se toma una sección para congelación que se analizará.
2. Posteriormente se obtienen bloques de 2-5 mm de espesor de cada mitad del nódulo biseccionado. De cada bloque se obtienen una sección de 4 micras que se tiñe con hematoxilina-eosina. Si existe presencia de tumor el ganglio centinela se considera positivo (CP1).
3. Si en el primer examen, el ganglio centinela se considera libre de tumor, de cada bloque se obtienen láminas de 150-250 micras para ser examinadas mediante técnicas de inmunohistoquímica. Si existen depósitos tumorales epiteliales el resultado se considera positivo (CP2). Se considera positivo si aparecen *clusters* cohesivas con características de malignidad, células inmunoreactivas en el interior del ganglio linfático o si existen células histológicamente atípicas con fuerte reactividad citoqueratina en el seno subcapsular.
4. Si no se detecta tumor en el segundo examen con técnicas de inmunohistoquímica, el ganglio centinela analizado se considera negativo (CP3).

El estudio anatomopatológico del ganglio centinela y del tumor primario se evaluarán independientemente entre sí y será analizado por dos anatomatólogos de forma ciega (siempre los mismos) que desconocerán los resultados del anterior estudio y:

- Confirmará el diagnóstico.
- Confirmará y/o cuantificará el número de ganglios estudiados en la pieza operatoria.
- Confirmará y/o cuantificará el número de ganglios afectados en la pieza operatoria.
- Confirmará y/o cuantificará el número de ganglios centinelas positivos.
- Confirmará y/o cuantificará el número de ganglios centinelas negativos.
- Clasificará el tamaño de la metástasis del ganglio centinela y no centinela según la clasificación de la UICC.
- Clasificará el tumor por grado de diferenciación histológica según la OMS, según la infiltración linfoplasmocitaria, de atipia celular, número de mitosis por campo, profundidad tumoral.

En cuanto al estudio de las características tumorales se recogen:

- La profundidad tumoral medida en mm con micrómetro, definida como el espesor máximo tumoral medido en sentido vertical desde la superficie del tumor, excluyéndose aquellas áreas correspondientes a inflamación o queratinización.
- El grado de diferenciación tumoral, del cual se recogen tres grados pobre, moderado o bien diferenciado basándonos en el grado de queratinización, en la presencia o ausencia de puentes intercelulares y en el grado de pleomorfismo nuclear. En aquellos tumores donde más de un patrón histológico de diferenciación estaba presente, el grado se asignó basándonos en el patrón predominante.
- El grado de pleomorfismo nuclear que se valora en relación a la variabilidad de la forma y al tamaño de los núcleos neoplásicos en comparación con los normales. Puede ser leve si los núcleos son pequeños, regulares y uniformes en tamaño, moderado si presenta moderada variación en forma y tamaño, y abundante cuando presenta un marcado pleomorfismo y anaplasia.
- El número de mitosis por 10 campos de aumento, que se define como leve de 0-5 mitosis por campo, moderado de 6-10 y abundante si hay más de 10 mitosis por campo.
- El grado de infiltración linfoplasmocitaria definido como intenso o no intenso, y se define infiltración intensa como un marcado infiltrado inflamatorio crónico localizado en la interfase del tumor y en el estroma subyacente.

5.7. MÉTODOS ESTADÍSTICOS UTILIZADOS

Diseñamos una **base de datos** para el almacenamiento y manipulación de los datos recogidos. Los datos así almacenados pudieron manejarse con comodidad y exportarse sin problemas al programa de tratamiento de datos como hoja de cálculo, gráficos y de análisis estadístico (SPSS). El análisis estadístico se ha llevado a cabo bajo la supervisión y colaboración de la Unidad de Estadística del Servicio de Documentación clínica del Hospital Universitario Virgen Macarena. Se realizará un estudio descriptivo de las variables del estudio. Para ello los datos cuantitativos los presentaremos como media, desviación estándar e intervalos de confianza al 95%. Se comprobará su distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Si no fueran de distribución normal se intentará su transformación.

Las variables cualitativas categóricas se presentarán con porcentajes e intervalos de confianza.

Validez diagnóstica

La disección cervical profiláctica y su estudio anatomopatológico lo utilizaremos como método diagnóstico estándar de referencia (método “gold standard”).

Estableceremos:

- La eficiencia diagnóstica de la técnica del ganglio centinela: probabilidad de obtener verdaderos positivos o verdaderos negativos.
- Probabilidad preprueba (prevalencia), es decir la probabilidad de presentar metástasis cervicales ocultas atendiendo solo a la exploración clínica y a el TAC.
- Probabilidad postprueba como la probabilidad de presentar metástasis cervicales ocultas una vez obtenida una prueba de ganglio centinela positiva.
- La validez interna de la técnica, es decir la capacidad de medir lo que realmente debe medir, la valoraremos mediante la sensibilidad (capacidad de la técnica para detectar metástasis cervicales ocultas) y especificidad (capacidad del test para detectar la ausencia de metástasis cervicales ocultas). Nos permite realizar la validación de la técnica de radiolocalización del ganglio centinela.
- La seguridad de la técnica, es decir la capacidad del test para predecir la presencia o ausencia de metástasis cervicales ocultas la evaluamos mediante el valor predictivo positivo (la probabilidad de que una persona con una prueba de ganglio centinela positivo tenga realmente metástasis cervicales ocultas) y el valor predictivo negativo (la

probabilidad de que una persona con una prueba de ganglio centinela negativo no tenga realmente metástasis cervicales ocultas).

- Cociente de probabilidades positivo (likely Hood ratios o razón de verosimilitud) y negativo, para expresar la precisión de la técnica para identificar la presencia de metástasis cervicales. Aceptamos que un cociente de probabilidades negativo menor 0.1 genera cambios moderados desde la probabilidad pre-examen hasta la post-examen.
- Concordancia diagnóstica: la correlación interobservador para variables se estudiará mediante porcentaje.

Se diseñan tablas de contingencia (tabla 2x2) para calcular la Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo, Valor predictivo Negativo y precisión diagnóstica de la prueba, acompañados del intervalo de confianza del 95% (figura 17).

	pN+	pN -
GC +	Verdadero Positivo (VP)	Falso Positivo (FP)
GC -	Falso Negativo (FN)	Verdadero Negativo (VN)

Figura 17: Tabla de contingencia 2x2

ANÁLISIS UNIVARIABLE

Para la comparación de variables cuantitativas:

Variables cuantitativas normales se utilizará la T de Student.

Variables cuantitativas no paramétricas: se utilizará la U de Mann Whitney o test de Wilcoxon.

Se consideran significativos los valores de $p < 0,05$.

Comparación de variables cualitativas:

Para la comparación de proporciones se utilizará el test de la Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher cuando las frecuencias esperadas sean menores de 5 en algunas de las casillas.

Se consideran significativos los valores de $p < 0,05$.

Se consideran variables dependientes las metástasis del ganglio centinela y las metástasis cervicales y variables independientes las características tumorales.

ANÁLISIS MULTIVARIABLE

Para establecer la asociación entre las diferentes variables relacionadas con el tumor y la afectación del ganglio centinela se utiliza un modelo de regresión logística binaria.

Se consideran variables dependientes las metástasis del ganglio centinela y las metástasis cervicales y variables independientes las características tumorales.

Se consideran significativos los valores de $p < 0,05$.

ANÁLISIS DE CONCORDANCIA

La concordancia interobservador en el diagnóstico anatomopatológico se evalúa mediante porcentaje de acuerdo.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

La supervivencia global y la supervivencia daño-específica son valoradas mediante las curvas de Kaplan-Meier y son estratificadas según el tamaño de las metástasis ocultas en el ganglio centinela. La comparación de las mismas se realiza mediante el test de Log-Rank.

El modelo de ratios proporcionales de Cox se usa para estimar las hazard ratios (HRs), para diferentes covariables.

Se consideran significativos los valores de $p < 0,05$.

6. RESULTADOS

6.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

Realizamos un estudio de cohortes prospectivo donde incluimos 97 pacientes consecutivos con OOSCC, que cumplen los criterios de inclusión, tratados en el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del área Hospitalaria Virgen Macarena de Sevilla, desde el 1 de Enero de 2002 hasta el 30 de Marzo de 2010.

Se excluye a un paciente por presentar linfografía muda, debido a esto la muestra final fue de 96 pacientes (figura 18).

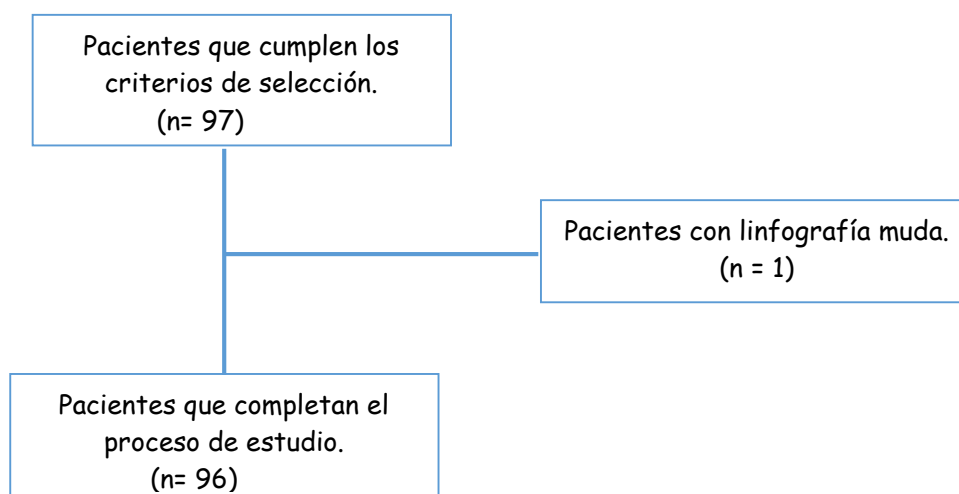


Figura 18: Diagrama CONSORT de flujo de pacientes

6.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA

Dentro de la muestra de 96 pacientes, el 83,33% son varones (figura 19) con una edad media de 59 años (rango 30-82) (tabla 8).

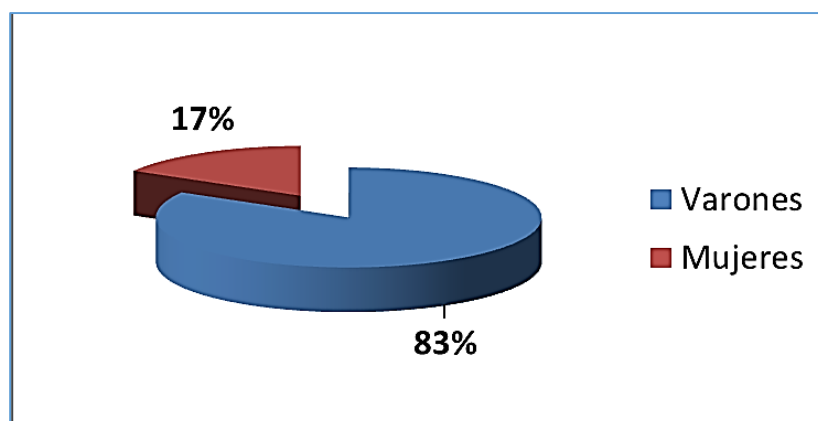


Figura 19. Distribución de la muestra de pacientes por sexos.

Tabla 8. Distribución de la muestra de pacientes por edad.		
Pacientes		N=96
Edad (años)	Media	59,08
	Rango	30-82
	Desviación típica	11,73

6.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES

En referencia a las características del tumor, los tumores de pequeño tamaño (T1-T2) en estadios precoces representan el 81% de la muestra (figura 20). Las localizaciones más frecuentes son la porción móvil de la lengua y el suelo de la boca, que suman el 77,08% (figura 21).

En el estudio histopatológico la profundidad tumoral media es de 8,56 mm (DS de 5,1), con un mínimo de 1 mm y un máximo de 30 mm. Según su diferenciación histológica, 64 tumores son bien diferenciados (66,66%), 22 moderadamente diferenciados (22,91%) y 10 pobremente diferenciados (10,41%). El 19,79 % presentan un grado leve de pleomorfismo nuclear, el 58,33 % un grado moderado y el 21,87% un grado severo. En cuanto al nº de mitosis por 10 campos de aumento, en 20 pacientes (20,83%) es leve (0 a 5 mitosis), en 30 pacientes (31,25%) es

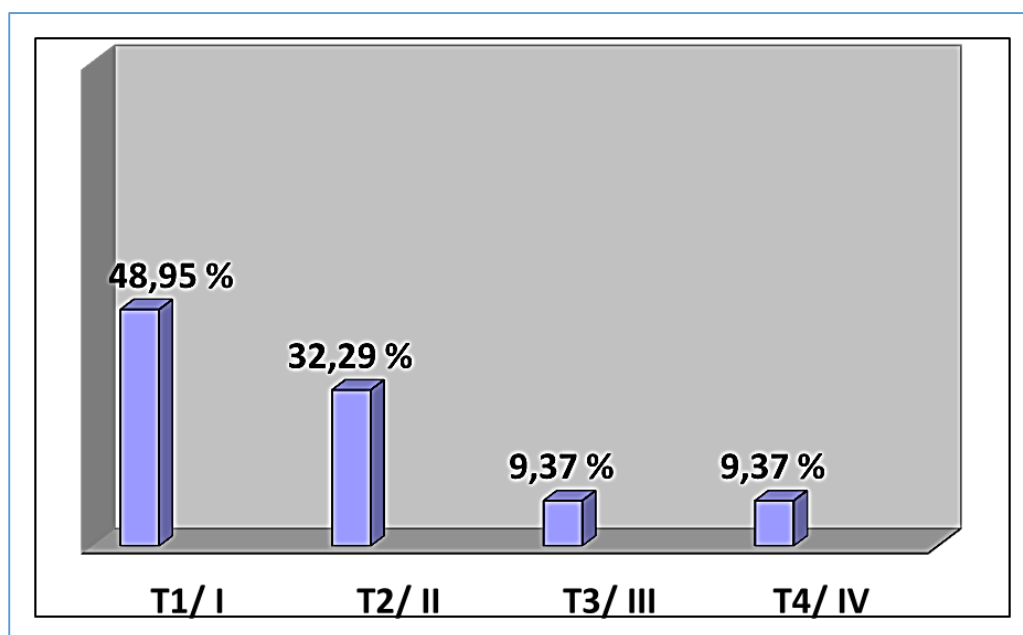


Figura 20. Distribución de la muestra de pacientes por tamaño y estadio tumoral.

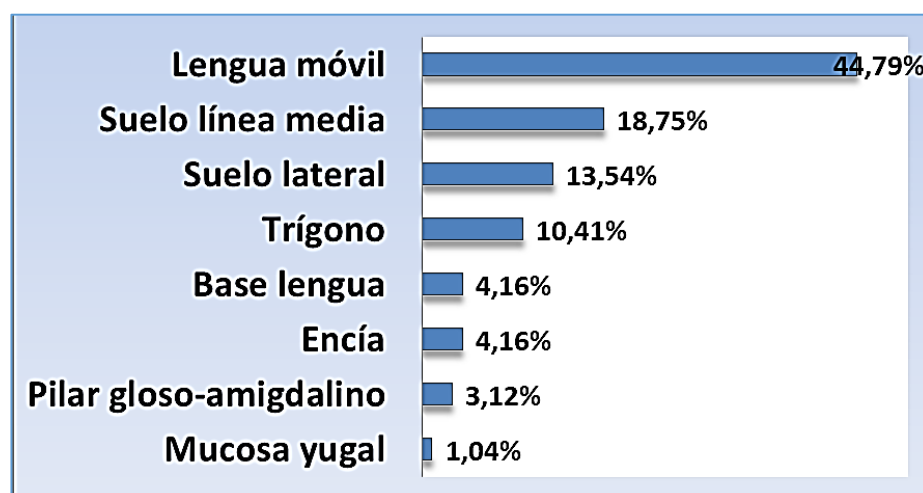


Figura 21. Distribución de la muestra por localización tumoral.

moderado (6 a 10 mitosis) y en 46 pacientes (47,91%) es severo (más de 10 mitosis). Por último el grado de infiltrado linfoplasmocitario es Intenso en 62 pacientes (64,58%) y No Intenso en 34 pacientes (35,41%). Todas estas características tumorales están representadas en la tabla 9.

Tabla 9. Características tumorales histopatológicas

	n	%
Grado histológico		
• Bien Diferenciado	64	66,66
• Moderadamente diferenciado	22	22,91
• Pobremente diferenciado	10	10,41
Grado de pleomorfismo nuclear		
• Leve	19	19,79
• Moderado	56	58,33
• Severo	21	21,87
Nº de Mitosis por 10 campos de aumento		
• Leve	20	20,83
• Moderado	30	31,25
• Severo	46	47,91
Grado de infiltrado linfoplasmocitario		
• No Intenso	34	35,41
• Intenso	62	64,58

6.1.3. DATOS OBTENIDOS DURANTE LA LINFOGRAFÍA

La tasa de localización del ganglio centinela por linfografía es del 99%, ya que en un paciente la linfografía fue muda. El tiempo medio de aparición del ganglio centinela en la linfografía es de 21 minutos tras la inyección del radionúclido, siendo más lento en aparecer el ganglio centinela cuando el carcinoma epidermoide se localiza en trígono retromolar (45,43 minutos), y más rápido cuando el tumor se localiza en pilar glosa-amigdalino (3 minutos). Los tiempos medios de aparición se detallan en la tabla 10.

Tabla 10. Tiempos medios de aparición del ganglio centinela por localización.

Localización	Nº casos	Perdidos	Tiempo medio aparición	Intervalo	Desviación típica
Suelo de boca	31	0	9,52	2-60	15,21
Base de lengua	4	0	6,6	3-10	3,51
Lengua móvil	43	0	5,1	1-25	4,42
Trígono retromolar	10	0	45,43	2-180	68,51
Encía	4	0	12,5	10-15	3,53
Pilar glosso- amigdalino	3	0	3	3-3	-
Mucosa yugal	1	0	30	-	-

La relación entre la localización del tumor primario y el drenaje cervical es la siguiente:

- En 61 pacientes se produce drenaje cervical unilateral (homo o contralateral).
- 35 pacientes presentan drenaje bilateral. El 37 % de los pacientes con drenaje bilateral tienen tumores localizados en línea media del suelo de la boca. Sin embargo 22 pacientes presentan tumores lateralizados (tabla 11). Esto supone que el 62% de los pacientes que presentan drenaje bilateral son tumores lateralizados, que según el abordaje terapéutico clásico se les hubiera realizado exclusivamente disección cervical electiva unilateral.

Tabla 11. Localización del tumor primario en el drenaje cervical bilateral

Localización tumoral	N	Porcentaje
Borde lingual	12	34%
Pilar glosso-amigdalino	2	5,71%
Suelo lateral	7	20%
Suelo línea media	13	37%
Trígono retromolar	1	2,85%
Total	35	100%

Dentro de los pacientes con drenaje cervical unilateral (61), el 3,3% (2 pacientes) tienen un drenaje exclusivamente contralateral, mientras que en el 96,7% de los pacientes el drenaje cervical es homolateral (59 pacientes).

De los dos pacientes con drenaje linfático exclusivamente contralateral, uno de los pacientes presenta un tumor localizado en base de lengua y el otro en el suelo de boca en línea media (ambos presentan ausencia de metástasis en la biopsia del ganglio centinela). En el 23,95% de los casos (23 pacientes) se produce un salto de escalón en el drenaje linfático cervical, mientras que en el resto de la muestra (73 casos / 76,04%) no se produce.

Dado que en la linfografía una captación puede representar varios ganglios centinelas que no se detectan hasta el momento quirúrgico, consideramos de mayor interés expresar el número de ganglios centinelas extirpados, en vez del número de ganglios localizados por linfografía. El nivel de localización de los ganglios centinelas en linfografía y en cirugía se expresan mediante la concordancia linfografía-cirugía (se describen en el siguiente apartado).

6.1.4. DATOS OBTENIDOS DURANTE EL PROCEDIMIENTO QUIRURGICO

El número total de ganglios centinelas primarios extirpados en los 96 pacientes es de 270, siendo el número medio por paciente de 2,81 (IC: 1-15, DS 2,01). El 85% de los casos presentan 4 o menos de 4 ganglios centinelas primarios, mientras que en el 15% hay más de 4.

Si nos fijamos en el nivel cervical donde aparecen los ganglios centinelas primarios durante la cirugía, tenemos 71 ganglios en Nivel I, 92 en Nivel II, 79 en Nivel III, 22 en Nivel IV y 6 en Nivel V. En la Figura 22 se expresan los porcentajes de localización por niveles (teniendo en cuenta que un mismo paciente puede tener ganglios centinelas en varios niveles).

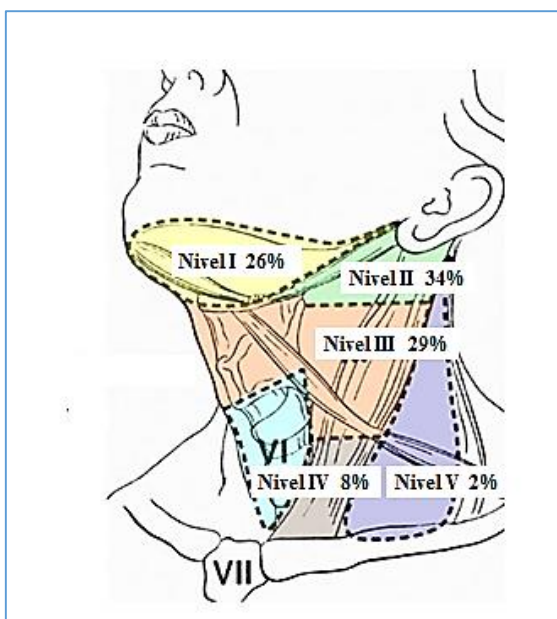


Figura 22. Distribución de los ganglios centinelas primarios por niveles cervicales.

En referencia a los ganglios centinelas secundarios se extirpan un total de 99 ganglios, lo que representa una media de 1,03 ganglios por paciente (IC: 0-6, DS: 1,21). Algo más del 90% de los pacientes tiene menos de 5 ganglios centinelas secundarios (el 39% no presenta ninguno), y sólo en dos pacientes aparecen 5 o más de cinco. En cuanto a los niveles donde se localizan, más del 50% se localizan en los niveles II-III (tabla 12).

Tabla 12. Localización por niveles de los ganglios centinelas secundarios

Nivel cervical	N	Porcentaje
Nivel I	26	25%
Nivel II	33	33%
Nivel III	32	32%
Nivel IV	6	6%
Nivel V	2	2%

En el 91% de nuestros pacientes hay concordancia entre la linfografía y la cirugía, respecto al nivel de localización del ganglio centinela. En el resto de los pacientes (9%) la diferencia de niveles es mínima, ya que cuando no hay concordancia, el ganglio centinela localizado durante la cirugía, se encuentra en un nivel muy próximo al que marca la linfografía.

6.1.5. DATOS RELACIONADOS CON EL ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

De los 96 pacientes, 30 (32%) son ganglio centinela positivo (24 macrometástasis, 4 micrometástasis y 2 ITCs) y 66 son ganglio centinela negativo (68%). De estos 30 pacientes con ganglio centinela metastásico, 26 pacientes son positivos con la técnica de H/E estándar y 4 pacientes son negativos con H/E y positivos con inmunohistoquímica. Por lo que la inmunohistoquímica incrementa la sensibilidad del estudio AP en un 11%.

En la población estudiada la BSGC es capaz de predecir el status ganglionar cervical en 92 pacientes: 30 verdaderos positivos y 62 verdaderos negativos. Mientras que tenemos 4 falsos negativos. 83 pacientes no presentan metástasis en el estudio histológico de la disección cervical mientras que 13 pacientes sí la presentan (tabla 13). La media de ganglios no centinelas estudiados en la pieza de disección cervical es de 17,95 (IC: 6-44, DS: 8,63). De estos ganglios no centinelas 24 de ellos son metastásicos.

Tabla 13. Tabla de contingencia 2x2. Estatus ganglionar cervical			
	DC (+)	DC (-)	Total
GC (+)	VP 9	VP 21	30
GC (-)	FN 4	VN 62	66
Total	13	83	96

34 pacientes clasificados previamente como N0, mediante la exploración clínica y las pruebas de imagen, tienen metástasis cervical (30 BSGC positiva + 4 FN), por tanto, en el 35,41% de los pacientes de nuestra muestra presentan un estadio tumoral más avanzado y el 64,59 % (N0p) es sobretratado al ser sometidos a DCE cuando realmente no presentan afectación ganglionar. La concordancia interobservador en el estudio histológico es del 96%

6.1.6. DATOS RELACIONADOS CON EL SEGUIMIENTO

El seguimiento medio de nuestra muestra es de 65,88 meses, (IC: 12-159,84, DS: 3,73). Durante el seguimiento en 33 pacientes (34,37%) se observa un evento relacionado con la enfermedad

oncológica, y en el 65,63% no (63 pacientes). Los eventos ocurridos (tabla 14) durante el seguimiento de los pacientes son:

- 7 (7,29%) recidivas regionales.
- 13 (13,54%) recidivas locales.
- 4 (4,16%) metástasis a distancia.
- 12 (12,5%) segundos tumores primarios.
- 3 (3,12%) metástasis cervicales contralaterales.

Tabla 14. Eventos durante el seguimiento

	Recidiva Regional	Recidiva Local	Metástasis a distancia	2º Tumor Primario	Metástasis cervical contralateral
n	7	13	4	12	3
%	7,29	13,54	4,16	12,5	3,12

La supervivencia total absoluta de la muestra, es decir el número de pacientes vivos al finalizar el seguimiento sin especificar la causa de la muerte, es de 49 (51%). Por lo tanto la mortalidad de nuestros pacientes es de 48,9% (fallecieron 47 de los 96 pacientes). Del total de la muestra de 96 pacientes, 18 fallecen por causas no oncológicas. De los 78 pacientes restantes, fallecen a causa de la enfermedad oncológica 29, por lo que la supervivencia absoluta daño-específica de nuestros pacientes es del 62,8%.

Las causas de muerte de los 29 pacientes que fallecen por la enfermedad oncológica y su relación con el grado de afectación del ganglio centinela se detallan en la tabla 15 de la página siguiente.

En nuestra serie, tenemos 6 pacientes con ganglio centinela positivo afectado por ITC-micrometástasis, en este grupo durante el seguimiento se producen:

- 1 muerte por causas no atribuibles a la enfermedad oncológica.
- 2 muertes por enfermedad oncológica, pero debidas en ambos casos a un 2º tumor primario.
- Los 3 pacientes restantes permanecen vivos al finalizar el seguimiento.

Tabla 15. Causas de muerte. Distribución en relación a la afectación del G. Centinela

Causa	Total	GC Negativo	ITC-Micrometástasis	Macrometástasis
R L	9	5	0	4
Met. distancia	6	5	0	1
2º Tumor	7	3	2	2
RR	3	1	0	2
RL-R	2	0	0	2
RL+MCL+RR	1	0	0	1
RR+MCL	1	0	0	1

RL: Recidiva Local. RR: Recidiva Regional. RL-R: Recidiva Loco-Regional. MCL: Metástasis Contralateral

Es decir cuando el ganglio centinela está afectado por micrometástasis no se producen muertes por recidivas regionales, ni por metástasis contralaterales (no sería necesaria la DCE)

La Supervivencia Actuarial total, definida como la probabilidad media de supervivencia acumulada a lo largo del seguimiento de toda la muestra es de 7,8 años (IC 95%: 6,71-8,97, DS: 0,57) (tabla 16). Y se representa mediante la curva de Kaplan-Meier (Fig. 23).

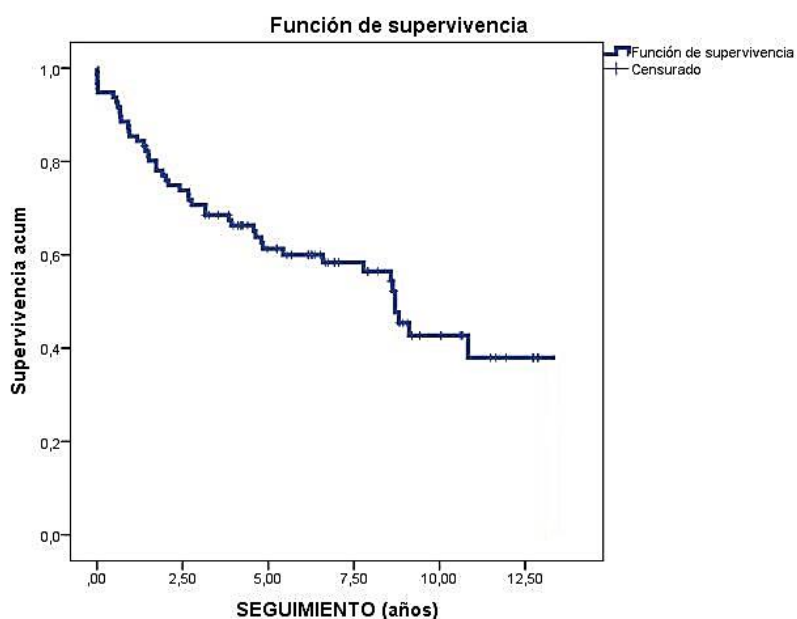


Figura 23. Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia actuarial total

Tabla 16. Supervivencia Actuarial Total

		Error típico	IC 95%
Media	7,8 años	0,57	[6,71-8,97]
Mediana	8,7 años	0,58	[7,55-9,85]

La Supervivencia Actuarial daño-específica, definida como la probabilidad media de supervivencia acumulada daño-específica a lo largo del seguimiento es de 9,13 años, (IC 95% 7,88-10,39, DS: 6,42) (tabla 17). Se representa mediante la curva de Kaplan- Meier (figura 24).

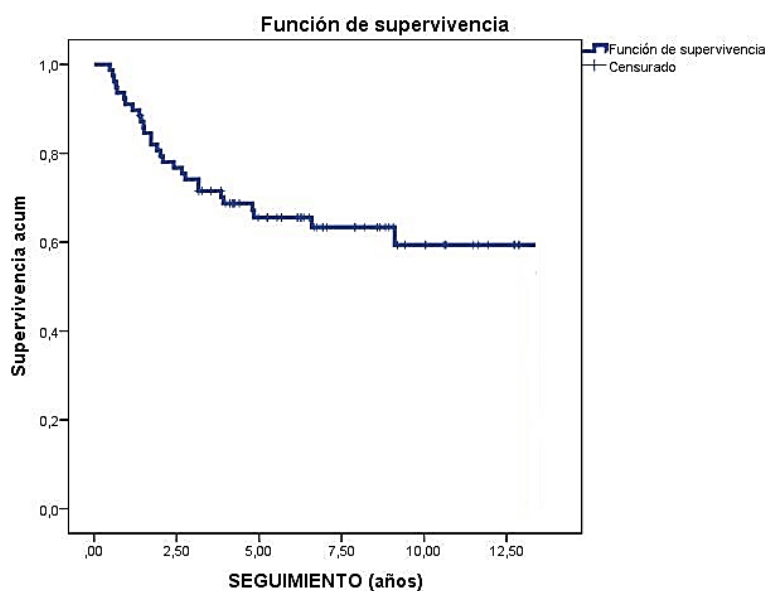


Figura 24. Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Actuarial Daño-Específica

Tabla 17. Supervivencia Actuarial daño-específica

		Error típico	IC 95%
Media	9,13 años	6,42	[7,88-10,39]
Mediana	13,31 años	0.000	-

6.2. VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DE BSGC.

De la comparación de los resultados anatomopatológicos del ganglio centinela con el resto de ganglios resecados en la pieza de disección cervical se obtuvieron los resultados de la validación diagnóstica de la BSGC.

En la población estudiada el GC fue capaz de predecir correctamente el status ganglionar cervical en 92 de los 96 pacientes, 30 verdaderos positivos, 62 verdaderos negativos y 4 falsos negativos (tabla 13). La **precisión diagnóstica** fue del 95% (92/96).

La **tasa de localización** del ganglio centinela mediante la gammacámara portátil y Sentinella durante la cirugía fue del 100 %. La tasa de localización del ganglio centinela mediante la linfografía cervical fue del 99% debido a que en un caso la linfografía fue muda.

La **probabilidad preprueba** (prevalencia) fue del 31% (30/96): 30 de los 96 pacientes tenían enfermedad en el cuello tras el examen convencional con Hematoxilina/Eosina.

La **probabilidad postprueba** fue del 35% (34/96), 30 pacientes presentaron enfermedad en el cuello con el examen de Hematoxilina/Eosina y 4 pacientes (11%) con metástasis en el ganglio centinela que fueron negativos con la H/E presentaron metástasis al realizar la inmunohistoquímica del ganglio centinela, mejorando la sensibilidad de la técnica de la biopsia del ganglio centinela en un 11% cuando la comparamos con la técnica estándar de H/E.

Por tanto, el 35% de los pacientes inicialmente clasificados como N0 mediante la exploración clínica y radiológica eran realmente N +, es decir tenían un estadio tumoral más avanzado. Por otro lado 62 pacientes (65%) fueron sobretratados al recibir la disección cervical cuando realmente no la necesitaban. En aquellos pacientes con tumores localizados en línea media cuyo tratamiento estándar fue doble disección cervical, hemos realizado un sobretratamiento en el 83% (15 de 18).

Respecto a los 34 pacientes que presentaron metástasis cervical (enfermedad en el cuello):

- 21 pacientes (61%) fueron ganglio centinela positivo y negativos el resto de los ganglios de la pieza de disección cervical.
- En 9 casos (26%) presentaron metástasis tanto en el ganglio centinela como en los ganglios de la pieza de disección cervical.
- De estos 30 pacientes con ganglio centinela positivo, en 23 (76,6%) casos había un único GC positivo, mientras que en 7 casos había más de uno (figura 25).

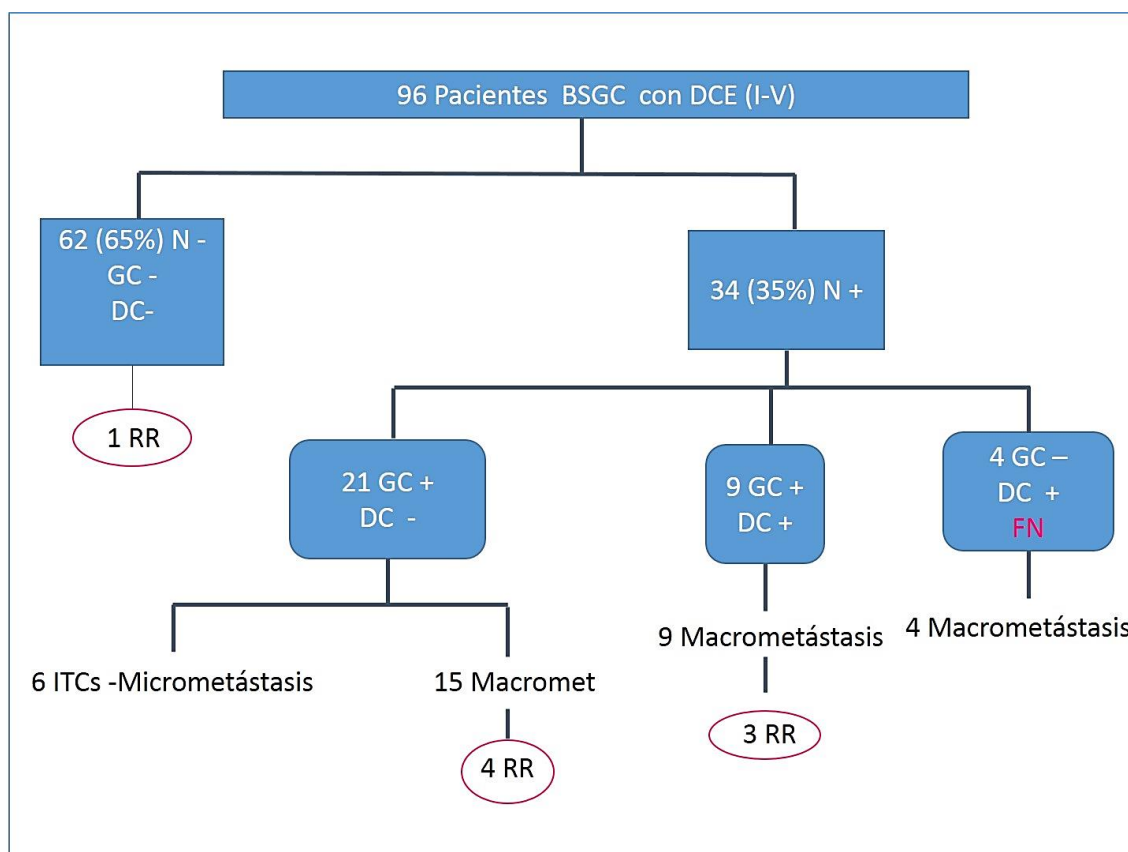


Figura 25: Diagrama de la Distribución de la Afectación Ganglionar.
RR: Recidiva Regional. GC: Ganglio Centinela. DC: Disección Cervical.

Por último en 4 casos (11%) se encontraron metástasis en la pieza de disección cervical siendo negativos los ganglios centinelas (falsos negativos). Las características de estos 4 pacientes se detallan en la tabla 18.

Tabla 18. Características de los pacientes con resultado de ganglio centinela falso negativo.

Nº	Edad	Sexo	Localización	TNM Pre-Qu	Nº GC	Nº G no C GC+/Grado de afectación	TNM Post-Qu	RR	Causas muerte
32	58	Va- rón	Borde lingual	T2 N0	3 HL	3 de 15 Macrome- tástasis	T2 N2b	No	MD
37	58	Va- rón	Suelo boca línea media	T1 N0	4 (1 HL/3 CL)	1 de 14 Macrome- tástasis	T1 N1	No	RL
43	61	Va- rón	Borde lingual	T2 N0	2 (1 HL/1 CL)	1 de 18 Macrome- tástasis	T2 N1	No	Vivo
96	54	Va- rón	Trígono retromolar	T1 N0	1 HL	1 de 12 Macrome- tástasis	T1 N1	No	RL

HL: Homolateral, CL: Contralateral, Pre-Qu: Pre-quirúrgico, Post-Qu: Post-quirúrgico, MD: Metástasis a distancia. RL: Recidiva Local. RR: Recidiva Regional.

La validez interna de la prueba se obtiene mediante el cálculo de los valores de Sensibilidad y Especificidad.

- En nuestro caso la Especificidad es del 100% (inherente a la técnica).

$$E = \frac{VN}{VN + FP} = \frac{62}{62} = 1 = 100\%$$

- La Sensibilidad es del 88%.

$$S = \frac{VP}{VP + FN} = \frac{30}{34} = 0,8823 = 88,23\%$$

La seguridad de la prueba, es decir la capacidad del test para predecir la presencia o ausencia de metástasis cervicales ocultas, viene determinada por:

- Valor Predictivo Positivo es del 100% (inherente a la técnica).

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} = \frac{30}{30} = 100\%$$

- Valor Predictivo Negativo es del 94 %. Esto indica que cuando el ganglio centinela es negativo es muy probable que sean negativos el resto de ganglios de la pieza de disección cervical.

$$VPN = \frac{VN}{FN + VN} = \frac{62}{62 + 4} = 0,94 = 94\%$$

La precisión de la prueba para identificar la presencia de metástasis cervicales la expresamos mediante la razón de verosimilitud que nos mide cuanto más probable es un resultado concreto (positivo o negativo), según la presencia o ausencia de enfermedad.

- Razón de Verosimilitud Positiva es mayor de 10 (inherente a la técnica).

$$RV \text{ Positiva} = \frac{VP}{FP} = \frac{30}{0} = \infty$$

- Razón de Verosimilitud Negativa es del 0,064.

$$RV \text{ Negativa} = \frac{FN}{VN} = \frac{4}{62} = 0,064$$

Para interpretar los resultados en la razón de verosimilitud tenemos la guía de la tabla 19.

Tabla 19. Guía para la interpretación de la RV.		
Valores de RV		Cambios entre la probabilidad preprueba y postprueba
+	> 10	Grandes y muy concluyentes
	< 0,1	
+	5,0 -10,0	Moderados
-	0,1 -0,2	
+	2,0-5,0	Pequeños, pero algunas veces importantes
-	0,5-0,2	
+	1 -2,0	Pequeños y rara vez importantes
-	0,5 -1,0	

Fuente: Adaptado de: Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. User's guide to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients?. JAMA 1994; 271: 704.

Lo que indica que según nuestros resultados la BSGC es una técnica muy precisa.

Todos los parámetros de validez diagnóstica de la BSGC se resumen en la tabla 20.

Tabla 20. Parámetros de validez diagnóstica de la BSGC									
Linfo-localización		Localización en		Probabilidad		Probabilidad			
GC		cirugía		Preprueba		Postprueba			
n °	%	n °	%	n °	%	n °	%		
95/96	99	96/96	100	30/96	31	34/96	35,4		

Sensibilidad		V Predictivo		Falsos		Precisión		R Verosimilitud	
		Negativo		Negativos		Diagnóstica		Negativa	
n °	%	n °	%	n °	%	n °	%	n °	%
30/34	88,23	62/66	94	4/34	11,7	92/96	95,8	4/62	0,064

6.3. IMPACTO DEL TAMAÑO DE LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GANGLIO CENTINELA SOBRE LA INDICACIÓN DE DISECCIÓN CERVICAL.

Del total de 96 pacientes tenemos 62 sin metástasis ganglionar, ni en el ganglio centinela ni en los ganglios de la pieza de disección cervical y 34 de ellos con afectación ganglionar, que se distribuyen de la siguiente manera (figura 25):

- 21 pacientes tienen ganglio centinela positivo y son negativos los ganglios de la pieza de disección cervical. De estos 21, en 6 encontramos el ganglio centinela afectado por micrometástasis (2 ITC y 4 micrometástasis), mientras que los 15 restantes presentan macrometástasis.
- 9 pacientes presentan ganglio centinela positivo y además también presentan metástasis en los ganglios no centinelas de la pieza de disección cervical, en todos ellos la metástasis del ganglio centinela es macrometástasis.
- Los restantes 4 pacientes, presentan afectados por metástasis los ganglios de la pieza de disección cervical mientras que permanecen negativos los ganglios centinelas, son nuestros falsos negativos.

De la comparación estadística entre el tamaño de la metástasis del ganglio centinela y la afectación de la pieza de disección cervical, obtenemos significación estadística ($p: 0,001$), por lo tanto existe una relación entre el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela y la afectación por metástasis de los ganglios de la pieza de disección cervical.

Cuando comparamos las macrometástasis en el ganglio centinela con la afectación del cuello, obtenemos significación estadística (p de 0,000), con una Odds Ratio de 11,9. Por lo tanto el riesgo de presentar metástasis en los ganglios del cuello es casi 12 veces mayor, cuando el ganglio centinela está afectado por una macrometástasis.

Cuando el paciente presenta micrometástasis-ITC en el ganglio centinela y lo comparamos con la afectación cervical no encontramos relación estadísticamente significativa ($p: 1,000$), con una Odds Ratio de 0,93 (tabla 21).

Tabla 21. Impacto del tamaño de la metástasis del ganglio centinela en la enfermedad cervical

	Chi ² /t Student	Valor p	Odds Ratio	IC 95%
Tamaño metástasis GC	15,86	0,001		
ITC-Micrometástasis	1,02	1	0,93	0,88-0,99
Macrometástasis	15,77	0,000	11,9	3,19-24,6

En el análisis multivariable mediante un modelo de regresión logística binaria encontramos también significación estadística entre la afectación por macrometástasis del ganglio centinela y la afectación ganglionar cervical (se detalla en el apartado 6.4.2, tabla 31).

En cuanto a las recidivas regionales (figura 25) tenemos un total de 8 pacientes que presentan recidiva regional durante el seguimiento. Dentro del grupo de 62 pacientes (65%) con ganglio centinela negativo y cuello negativo, encontramos un paciente que presenta una recidiva regional durante el seguimiento. Mientras que las 7 recidivas regionales restantes aparecen todas en pacientes que tenían ganglio centinela positivo con macrometástasis. No se produce ninguna recidiva regional en aquellos pacientes que presentaban ganglio centinela positivo con micrometástasis.

Cuando analizamos la relación entre la recidiva regional y el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela, encontramos significación estadística (p: 0,001). También existe relación estadísticamente significativa entre la recidiva regional y la afectación por macrometástasis del ganglio centinela (p: 0,000) con una Odds Ratio de 23,66 (95% IC 2,67 – 209,21) (tabla 22). Es decir el riesgo de sufrir una recidiva regional durante el seguimiento es 23 veces mayor cuando el tamaño de la afectación del ganglio centinela es una macrometástasis.

Tabla 22. Impacto del tamaño de la metástasis del ganglio centinela en la recidiva regional

	Chi ² / tStudent	Valor p	Odds Ratio	IC 95%
Tamaño metástasis GC	14,863	0,001		
Macrometástasis	14,84	0,000	23,66	2,67-209,21

6.4. ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LAS CARACTERÍSTICAS TUMORALES EN LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DE LOS GANGLIOS CENTINELAS Y NO CENTINELAS.

6.4.1. ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LAS CARACTERÍSTICAS TUMORALES EN LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DE LOS GANGLIOS CENTINELAS

Al analizar la relación entre las diferentes características tumorales registradas en nuestra muestra, y la posibilidad de afectación metastásica en los ganglios centinelas encontramos significación estadística con la profundidad tumoral ($p: 0,014$), con el número de mitosis por 10 campos de aumento ($p: 0,05$) y con el grado de infiltración linfoplasmocitaria ($p: 0,013$). Todos los valores obtenidos del análisis estadístico se detallan en la tabla 23.

Tabla 23. Impacto de las características tumorales en la afectación del ganglio centinela		
	Chi- ² /T student	Valor p
Localización tumoral	8,43	0,134
Tamaño tumoral	1,396	0,237
Profundidad de invasión	2,52	0,014
Diferenciación tumoral	0,91	0,63
Pleomorfismo nuclear	0,78	0,85
Nº mitosis 10 campos	7,61	0,05
G.I. linfoplasmocitaria	6,12	0,013

Aunque la variable tamaño tumoral no obtuvo significación estadística, comparamos el grupo de pacientes con tumores T1-T2 con aquellos que presentaban tumores T3-T4 obtenemos una Odds Ratio de 1,92 (95% IC 0,64-5,79). Es decir aquellos pacientes con tumores de mayor tamaño presentan casi dos veces más riesgo de presentar metástasis en el ganglio centinela que los pacientes con tumores de pequeño tamaño.

En cuanto al grado de infiltración linfoplasmocitaria podemos decir que cuanto menor es este grado, más probabilidad existe que el ganglio centinela sea positivo. Y en referencia al número de mitosis por 10 campos de aumento, cuanto mayor es este número mayor probabilidad de que tengamos un ganglio centinela positivo.

Al analizar la profundidad tumoral, hemos visto que existe significación estadística ($p: 0,014$) con la afectación del ganglio centinela, y además encontramos que aquellos pacientes que presentan ganglio centinela positivo tienen una mayor profundidad de invasión tumoral que los pacientes con ganglio centinela negativo (tabla 24).

Tabla 24. Profundidad tumoral en relación a la afectación del ganglio centinela

	Profundidad media (mm)	Intervalo	DS	Error típico
GC Negativo	7,67	1-20	4,6	0,57
GC Positivo	10,13	4-30	4,33	0,79

Por último se realiza un análisis multivariable mediante un modelo de regresión logística binaria (tabla 25), con aquellas características tumorales que fueron significativas en el análisis univariable para afectación del ganglio centinela: profundidad tumoral, N° mitosis por 10 campos de aumento y grado de infiltración linfoplasmocitaria, encontrando significación estadística con esta última variable.

Tabla 25. Regresión Logística Binaria. Impacto de las características tumorales en la afectación del ganglio centinela.

Características tumorales	Valor p	Odds Ratio	IC 95%
Profundidad tumoral	0,124	0,921	0,828 – 1,023
N° Mitosis	0,109	0,966	0,927 – 1,008
G.I. Linfoplasmocitaria	0,031	2,960	1,104 – 7,940

En el análisis multivariable encontramos relación estadísticamente significativa con el grado de infiltración linfoplasmocitaria, probablemente no vemos relación significativa con el resto de variables por tratarse de una muestra pequeña.

6.4.2. ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LAS CARACTERÍSTICAS TUMORALES EN LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DE LOS GANGLIOS NO CENTINELAS (DISECCIÓN CERVICAL)

Al analizar la relación entre las diferentes características tumorales registradas en nuestra muestra, y la posibilidad de afectación metastásica en los ganglios no centinelas (pieza de disección cervical) encontramos significación estadística con la localización tumoral ($p: 0,012$), la profundidad tumoral ($p: 0,019$), con el pleomorfismo nuclear ($p: 0,02$), con el número de mitosis por 10 campos de aumento ($p: 0,019$) y con el grado de infiltración linfoplasmocitaria ($p: 0,03$).

En este caso obtenemos significación estadística con un mayor número de variables que cuando comparamos las características tumorales con la afectación de los ganglios centinelas, probablemente debido a que en este caso la muestra estudiada es mayor. Todos los valores obtenidos del análisis estadístico se detallan en la tabla 26.

Tabla 26. Impacto de las características tumorales en la afectación de ganglios no centinelas		
	Chi- ² /T student	Valor p
Localización tumoral	14,64	0,012
Tamaño tumoral	0,44	0,505
Profundidad de invasión	2,676	0,019
Diferenciación tumoral	2,89	0,23
Pleomorfismo nuclear	9,68	0,02
Nº mitosis	9,97	0,019
G.I linfoplasmocitaria	4,48	0,03

Al analizar la relación entre el tamaño de la metástasis del ganglio centinela y la posibilidad de afectación en el resto de los ganglios de la pieza de disección cervical encontramos los datos que se detallan en la tabla 27.

Tabla 27. Impacto del tamaño de la metástasis en el GC en la afectación de ganglios no centinelas

	Chi 2	Valor p	OR IC 95%
Tamaño metástasis GC	15,86	0,001	
Macrometástasis	15,86	0,000	11,9 (3,19-24,6)
Micrometástasis-ITCs	1,002	0,31	0,93 (0,88-0,99)

Encontramos significación estadística entre el tamaño de la metástasis del ganglio centinela y la posibilidad de presentar afectación metastásica en el resto de los ganglios de la pieza de disección cervical (ganglios no centinelas) (p: 0,003). Y cuando nos centramos en las macrometástasis también aparecen valores estadísticamente muy significativos (p: 0,000). Además aquellos pacientes que presentan un ganglio centinela afectado por macrometástasis tienen casi 12 veces más riesgo de presentar metástasis en los ganglios no centinelas. Mientras que si la afectación del ganglio centinela es por micrometástasis la Odds Ratio es de 0,93, es decir el riesgo de presentar afectación de los ganglios no centinelas es prácticamente el mismo cuando el ganglio centinela es negativo que cuando está afectado por una micrometástasis.

Realizamos un análisis multivariable mediante un modelo de regresión logística binaria, con aquellas características que obtuvieron significación estadística en el análisis univariable, para la afectación de los ganglios no centinelas. Todos los datos obtenidos se detallan en la tabla 28.

Tabla 28. Regresión Logística Binaria. Impacto de las características tumorales en la afectación de los ganglios no centinelas

Variables	Valor p	Odds Ratio	IC 95%
Macrometástasis GC	0,001	2,817	1,528 – 5,194
Profundidad invasión	0,059	1,261	0,991 – 1,605
Nº Mitosis	0,090	7,109	0,737 – 10,895
Pleomorfismo nuclear	0,122	0,176	0,019 – 1,895
G.I.	0,812	1,239	0,212 – 7,245
Linfoplasmocitaria			
Localización tumoral	0,727	1,407	0,208 – 9,515

En este análisis multivariable obtenemos significación estadística con las macrometástasis en el ganglio centinela. Obtenemos también una tendencia a la significación estadística con las variables profundidad y número de mitosis, probablemente no se consigue significación por tratarse de una muestra pequeña.

6.5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

6.5.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL

Todos los datos respecto a la supervivencia global de la muestra se detallan en la tabla 29. No detallamos estos resultados específicamente con gráficos, dado que consideramos más importantes para los resultados de nuestro trabajo los datos referentes a la supervivencia actuarial daño-específica.

Tabla 29. Datos relacionados con la Supervivencia Global			
Variables	% de Supervivencia a los 5 años	Log Rank	
		χ^2	p
Cuello AP Negativo	55,4%	6,950	0,008
Cuello AP Positivo	23,1%		
G. Centinela AP Negativo	59,1%	10,017	0,002
G. Centinela AP Positivo	33,3%		
G. Centinela AP Negativo	59,1%	15,571	0,000
G. Centinela ITCs-Micro	66,7%		
G. Centinela Macrometástasis	25%		
G. Centinela AP Negativo	50%	0,357	0,550
G. Centinela ITCs-Micro	66,7%		
G. Centinela AP Negativo	59,7%	15,561	0,000
G. Centinela Macrometástasis	25%		

6.5.2. SUPERVIVENCIA DAÑO-ESPECÍFICA

6.5.2.1. Supervivencia Daño-específica y afectación metastásica del cuello

Dentro de la supervivencia daño-específica analizamos la supervivencia respecto a la afectación del cuello por metástasis y obtenemos una supervivencia significativamente mayor en los

pacientes que no presentaron metástasis cervical (figura 26).

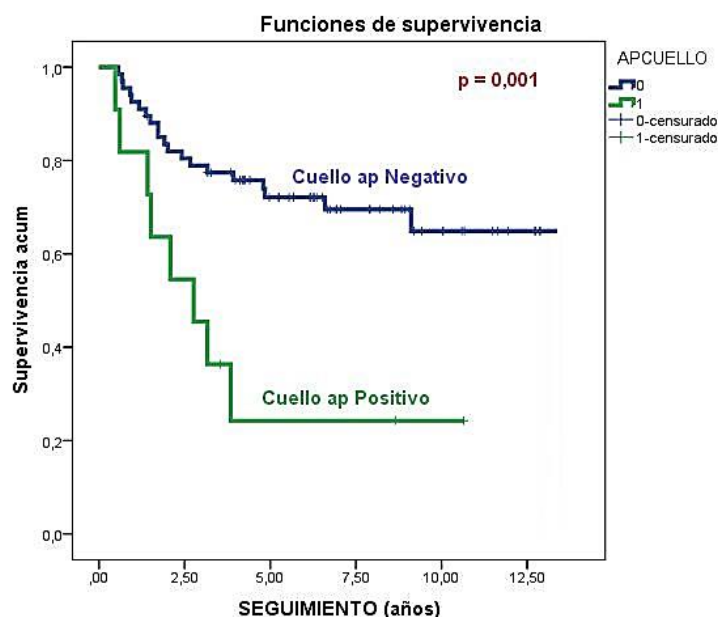


Figura 26. Curva de Kaplan-Meier para SV Daño-Específica según AP del cuello

La supervivencia daño-específica a los 5 años fue 69% para los pacientes con cuello negativo y del 27% para los pacientes con cuello positivo ($p < 0,001$, $\chi^2 = 10,2$, test Log Rank) (tabla 30).

Tabla 30. Test Log Rank SV Daño-específica según AP del cuello.			
	Chi- ²	Gl	Valor p
Log Rank (Mantel-Cox)	10,279	1	0,001

6.5.2.2. Supervivencia Daño-específica y afectación metastásica del Ganglio Centinela

Analizamos también la supervivencia daño-específica, en relación a la afectación metastásica del ganglio centinela y obtenemos una supervivencia significativamente mayor en los pacientes con ganglio centinela negativo (figura 27).

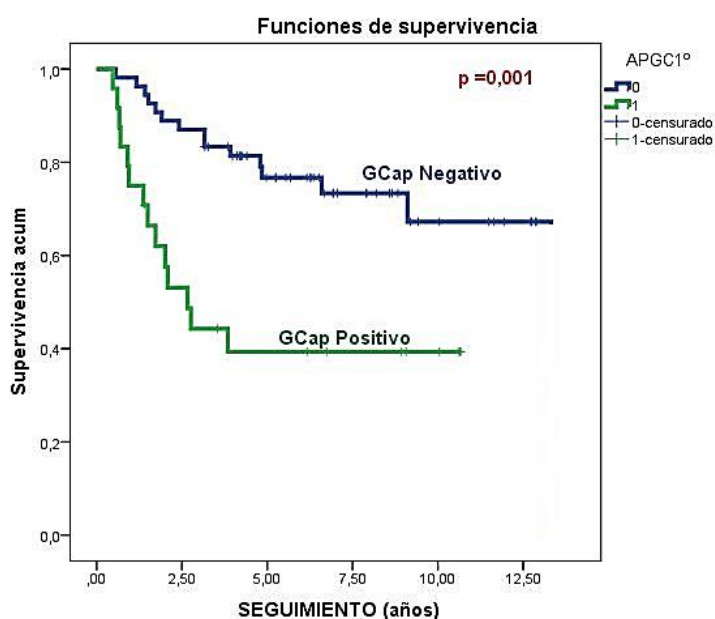


Figura 27. Curva de Kaplan-Meier para SV Daño-Específica según AP del Ganglio Centinela

Tabla 31. Test Log Rank SV Daño-específica según AP del ganglio centinela.

	Chi- ²	<u>Gl</u>	Valor p
Log Rank (Mantel-Cox)	11,410	1	0,001

La supervivencia a los 5 años fue del 72% para los pacientes con ganglio centinela negativo y del 41% para los pacientes con ganglio centinela positivo ($p < 0,001$, $\chi^2 = 11,41$, test Log Rank) (tabla 31).

6.5.2.3. Supervivencia Daño-Específica y tamaño de la metástasis en el Ganglio Centinela

También analizamos la supervivencia daño-específica, diferenciando tres grupos de pacientes, aquellos con ganglio centinela negativo, los que tienen ganglio centinela positivo afectado por macrometástasis y por último los pacientes con ganglio centinela positivo afectado por ITCs-micrometástasis. Y obtenemos los siguientes resultados (figura 28):

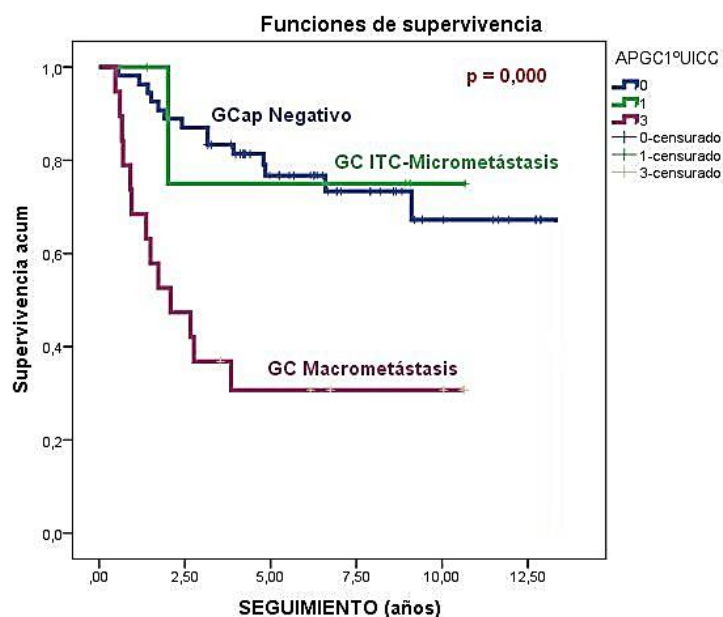


Figura 28. Curva de Kaplan-Meier para SV Daño-específica según tamaño de metástasis en GC

Tabla 32. Test Log Rank SV Daño-específica según tamaño metástasis del GC

	Chi- ²	Gl	Valor p
Log Rank (Mantel-Cox)	17,635	2	0,000

Con un valor de p: 0,000 podemos decir que existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los tres grupos de pacientes (tabla 32). La supervivencia a los 5 años es prácticamente la misma para aquellos pacientes con ganglio centinela negativo y para los que tienen ganglio centinela positivo afectado por micrometástasis (72% y 80% respectivamente) mientras que en el grupo de los pacientes con macrometástasis es del 31%. Por tanto la supervivencia cae un 50% cuando existe una macrometástasis en el ganglio centinela.

6.5.2.4. Supervivencia Daño-Específica y macrometástasis en el Ganglio Centinela.

Analizamos ahora la supervivencia daño-específica comparando el grupo de pacientes con ganglio centinela negativo y el grupo de pacientes con ganglio centinela positivo afectado por macrometástasis (figura 29).

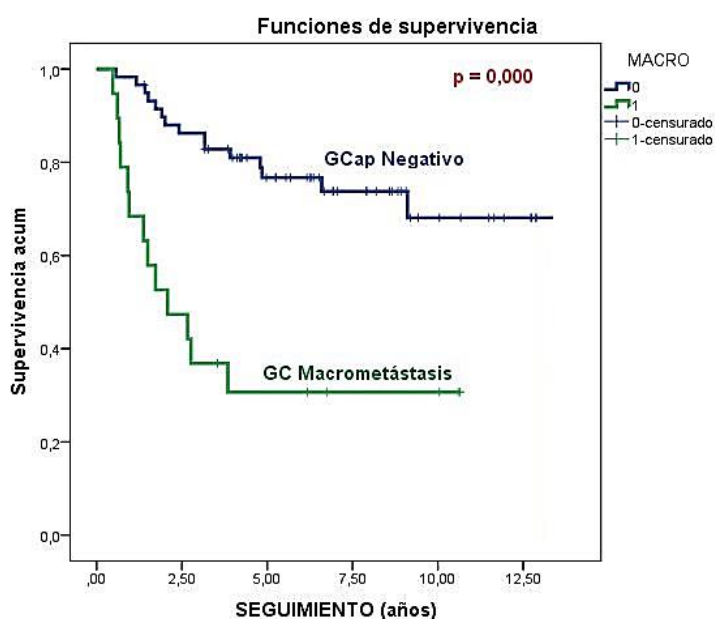


Figura 29. Curva Kaplan-Meier para SV Daño-Específica y Macrometástasis en el Ganglio Centinela

Tabla 33. Test de Log Rank para afectación del ganglio centinela por Macrometástasis.

	Chi- 2	<u>G</u> l	Valor p
Log Rank (Mantel-Cox)	17,625	1	0,000

Obtenemos significación estadística con un valor de p : 0,000 (tabla 33), es decir existen diferencias en la supervivencia entre los pacientes con ganglio centinela negativo y aquellos que presentan afectación del ganglio centinela por macrometástasis. Si observamos la curva de supervivencia podemos ver como a los 5 años la supervivencia en el grupo de pacientes con ganglio centinela negativo es del 72%, mientras que cuando el ganglio centinela es positivo y afectado por macrometástasis la supervivencia a los 5 años es del 31%.

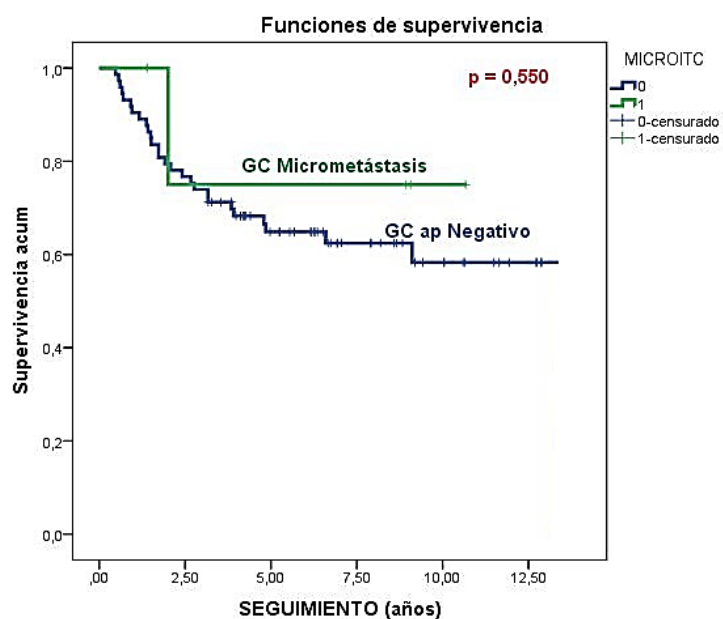
Observamos una media de supervivencia de 10,38 años en el grupo de pacientes con ganglio centinela negativo, mientras que la media de supervivencia en los pacientes con macrometástasis en el ganglio centinela es de 4,37 años (Tabla 34).

Tabla 34. Medias de Supervivencia para afectación del GC por Macrometástasis.

	Media (años)	Error típico	IC 95%
GC Negativo	10,384	0,671	9,068 – 11,699
GC Positivo por Macrometástasis	4,370	0,989	2,432 - 6,309
Global	9,138	0,642	7,880 – 10,397

6.5.2.5. Supervivencia Daño-Específica y micrometástasis en el Ganglio Centinela.

Analizamos la supervivencia daño-específica entre el grupo de pacientes con ganglio centinela negativo y el grupo de pacientes con ganglio centinela positivo afectado por micrometástasis (figura 30).


Figura 30. Curva Kaplan-Meier para SV Daño-Específica según Micrometástasis en Ganglio Centinela
Tabla 35. Test de Log Rank para afectación del GC por Micrometástasis.

	Chi- 2	<u>G</u>	Valor p
Log Rank (Mantel-Cox)	0,358	1	0,550

En este caso no se obtiene significación estadística con un valor de p : 0,550, por tanto podemos decir que no existen diferencias en la supervivencia entre los pacientes con ganglio centinela negativo (61%) y aquellos que tienen ganglio centinela positivo pero afectado por micrometástasis (80%) (tabla 35).

Y además cuando vemos las medias de supervivencia, observamos que ambos grupos presentan medias de supervivencia parecidas (tabla 36).

Tabla 36. Medias de Supervivencia para afectación del GC por Micrometástasis.

	Media (años)	Error típico	IC 95%
GC Negativo	9,038	0,665	7,734 - 10,342
GC Positivo por Micrometástasis	8,504	1,875	4,828 - 12,180
Global	9,138	0,642	7,880 - 10,397

6.5.3. ANÁLISIS MULTIVARIABLE (MODELO DE COX)

6.5.3.1. Supervivencia Daño-Específica

Para valorar la influencia de las diferentes variables pronósticas sobre la supervivencia daño-específica utilizamos el modelo de Cox de riesgo proporcional, obteniendo los siguientes resultados (tabla 37).

Tabla 37. Resultados análisis multivariable para SV Daño-Específica.

Variables	Valor p	Hazard Ratio	IC 95%
EDAD	0,892	1,003	0,955 – 1,055
TAMAÑO TUMORAL	0,557	0,545	0,072 – 4,131
AP GC1° UICC	0,005	1,804	1,194 – 2,724
RT POSTCIRUGIA	0,661	1,366	0,340 – 5,485
Nº MITOSIS	0,837	1,004	0,965 – 1,045
PROFUNDIDAD TUMORAL	0,102	1,099	0,982 – 1,230
G. PLEOMORFISMO NUCLEAR	0,553	0,629	0,136 – 2,909
G.I. LINFOPLASMOCITARIO	0,581	0,652	0,142 – 2,985

APGC1° UICC: resultado anatomopatológico del GC según la clasificación de la UICC

No encontramos ninguna relación entre la supervivencia y las distintas variables representadas en la tabla 36, excepto con la variable afectación por metástasis del ganglio centinela donde obtenemos un valor de p estadísticamente significativo (p: 0.005) y una Hazard Ratio para esta variable de 1,8 (IC 95% 1,194 – 2,742).

Observamos que únicamente la afectación metastásica del ganglio centinela (p = 0,005; regresión de Cox) fue un factor independiente en cuanto a predecir la muerte de los pacientes. Para el resto de variables no encontramos significación estadística (tabla 37).

Ante estos hallazgos, decidimos realizar el análisis de Cox de nuevo, pero introducimos las variables ITC-micrometástasis y macrometástasis por separado (tabla 38):

Variables	Valor p	Hazards Ratio	IC 95%
EDAD	0,805	1,006	0,958 – 1,056
TAMAÑO TUMORAL	0,491	0,491	0,065 – 3,721
RT POSTCIRUGIA	0,383	1,940	0,437 – 8,611
Nº MITOSIS	0,661	1,009	0,969 – 1,051
PROFUNDIDAD TUMORAL	0,169	1,082	0,967 – 1,211
G. PLEOMORFISMO NUCLEAR	0,515	0,599	0,128 – 2,801
G.I. LINFOPLASMOCITARIO	0,421	0,535	0,117 – 2,457
MCROMETASTASIS-ITC	0,563	0,500	0,047 – 5,261
MACROMETASTASIS	0,021	4,483	1,259 – 15,961

Cuando introducimos las variables del tamaño de la metástasis en el ganglio centinela (ITC-micrometástasis y macrometástasis), en el modelo de Cox (tabla 38), no obtenemos significación estadística con la variable ITC-micrometástasis, es decir no tiene esta variable ninguna influencia en la supervivencia, mientras que obtenemos una importante significación estadística (p: 0,021) con la variable macrometástasis, con una Hazard Ratio de 4,483 (IC 95% 1,259 – 15,961).

Por lo tanto podemos afirmar que aquellos pacientes que presenten afectación por macrometástasis en el ganglio centinela tienen un riesgo de muerte de 4,4 veces mayor que los pacientes que no la presentan, mientras que si el ganglio centinela está afectado por micrometástasis no se ve afectada su supervivencia

7. DISCUSIÓN

La BSGC es una técnica ampliamente utilizada en diferentes tipos de cáncer con buenos resultados a lo largo de los últimos años. Desde su introducción en el cáncer de pene en 1977³⁷, se ha extendido su uso al cáncer de mama y del melanoma, demostrando que se trata de una técnica fiable y predecible en esta patología.

El uso de la BSGC en el cáncer oral y orofaríngeo es de aparición más reciente, existiendo mucha bibliografía al respecto^{105-108,111,113,119,128-130}, en la que muchos autores aportan grandes ventajas en el tratamiento de este tipo de cáncer, al estudiar de forma fidedigna su diseminación vía linfática. Esto permite realizar un tratamiento más exacto, identificando que pacientes presentan metástasis cervicales ocultas, antes que cualquier otra técnica diagnóstica disponible hasta el momento y acuñando el término de disección cervical selectiva.

En nuestro estudio la técnica es bien tolerada por los pacientes por ser sencilla de realizar, generar leves molestias durante su aplicación y tener pocas contraindicaciones. Para ponerla en marcha ha sido necesaria la coordinación con los Servicios de Medicina Nuclear y de Anatomía Patológica del hospital Virgen Macarena de Sevilla; además ha sido necesario el empleo de un SPECT-TAC, de una gammacámara portátil (Sentinella®), así como de una sonda captadora de rayos gamma (Navigator®); todo este aparataje disponible en nuestro hospital y parte de él financiado mediante la ayuda de la convocatoria FIS-Carlos III obtenida en el año 2002.

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral es describir la efectividad de la BSGC como el método más adecuado para la detección exacta de metástasis ganglionares cervicales subclínicas en el carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo y decidir cuáles son los pacientes que realmente se van a beneficiar de la disección cervical (hipótesis de trabajo).

Los objetivos más importantes de este estudio son:

- 1) Validar la técnica de la BSGC en el carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo de cualquier T y N0 determinando el tamaño muestral estadísticamente.
- 2) Analizar el impacto del tamaño de la metástasis en el ganglio centinela sobre la indicación de la disección cervical y la aparición de recidivas regionales.

- 3) Analizar el impacto de las características tumorales en la afectación metastásica de los ganglios centinelas y no centinelas.
- 4) Analizar la supervivencia de los pacientes de nuestra muestra en relación con el grado de afectación del ganglio centinela.

7.1. VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DE LA BSGC.

En este apartado se realiza una discusión sobre la validación de la BSGC en el cáncer oral y orofaríngeo previo a su introducción en la práctica clínica. El objetivo del mismo es discutir si la técnica ha sido correctamente validada y si nuestros resultados son congruentes con los hallados en la literatura.

Sabemos que el factor pronóstico más importante en el cáncer oral y orofaríngeo es la presencia de metástasis cervicales linfáticas, cuya presencia puede disminuir la supervivencia a los 5 años, hasta en un 50%¹¹⁹. La viabilidad y precisión de la BSGC para el carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo se refleja principalmente en la alta capacidad para la detección de ganglios centinelas afectos y la baja tasa de falsos negativos. En nuestro estudio obtenemos una tasa de linfolocalización del ganglio centinela del 99% y una tasa de localización durante la cirugía del 100% debido al uso de la gamma cámara portátil, una precisión diagnóstica del 95% (92/96), una sensibilidad del 88,23%, un valor predictivo negativo del 94%, con una razón de verosimilitud negativa del 0,064, lo cual nos indica que la técnica de BSGC es un método diagnóstico muy concluyente para la detección de metástasis cervicales subclínicas.

El 35% de los pacientes inicialmente clasificados como N0 (mediante exploración clínica y TAC) eran realmente N+, es decir tenían un estadio tumoral más avanzado. Por otro lado, 62 pacientes (65%) fueron sobretratados al recibir la DCE cuando realmente no la necesitaban. En aquellos pacientes con tumores localizados en línea media cuyo tratamiento estándar fue la doble disección cervical hemos realizado un sobretratamiento en el 83% (15 de 18). Del total de nuestra muestra de 96 pacientes, 62 fueron ganglio centinela negativo, 30 fueron ganglio centinela positivo y en 4 pacientes encontramos metástasis en la pieza de disección cervical siendo negativos los ganglios centinelas (falsos negativos). 30 pacientes presentaron enfermedad en el cuello con la técnica estándar de hematoxilina/eosina y 4 pacientes (11%) con metástasis en el ganglio centinela que fueron negativos con hematoxilina/eosina fueron finalmente positivos al realizar técnicas de inmunohistoquímica, mejorando la sensibilidad de la técnica de la BSGC en un 11% cuando la comparamos con la técnica estándar de hematoxilina/eosina.

Existen numerosos artículos en la literatura sobre la validación de la BSGC^{106,108,110,111,113,119,128-}

¹³¹ los cuales obtienen resultados similares a los nuestros, aunque existen pocos trabajos

publicados que se hayan realizado con una correcta metodología, en los que el tamaño muestral esté calculado estadísticamente y sea suficiente y en los que se utilice la disección cervical (incluyendo los niveles I-V) como “gold standard”. La mayoría de los estudios que proceden de una única institución se realizan sobre una muestra pequeña de pacientes y usan como “gold standard” diferentes tipos de disección cervical o la monitorización del seguimiento de los pacientes, donde la radioterapia postoperatoria o las pérdidas durante el seguimiento pueden influir en los resultados. En la actualidad no existe ningún trabajo publicado en la literatura realizado en una única institución donde el tamaño muestral este calculado estadísticamente.

Igualmente no hay ningún trabajo realizado sobre una muestra grande de pacientes afectados por carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo de cualquier tamaño tumoral, procedentes de una única institución, donde la técnica de BSGC se haya realizado siempre por el mismo cirujano y el estudio histológico esté realizado por los dos mismos anatomopatólogos de forma ciega.

El único estudio publicado¹¹¹ donde la BSGC se realiza en una única institución, utilizando una metodología para la validación de la técnica similar a la de nuestro estudio, incluye sólo 51 pacientes con tamaños tumorales T1 y T2 (N0). Los autores presentan una incidencia del 22% de metástasis cervicales subclínicas (35% en nuestro estudio) y una sensibilidad cercana al 100% (en nuestro estudio 88,23%). En este trabajo se concluye que la BSGC es una técnica precisa y que debe ser considerada como un método mínimamente invasivo para detectar metástasis ganglionares subclínicas, que además reduce la morbilidad al evitar la DCE en aquellos pacientes con ganglio centinela negativo.

Existen en la literatura dos estudios multicéntricos. En Europa, el estudio prospectivo de Alkureishi et al¹¹⁰ que recluta pacientes desde 6 centros hospitalarios de diferentes países europeos (Reino Unido, Alemania, Dinamarca Italia y España) y presentan una muestra de 134 pacientes con carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo. En este estudio realizan sólo BSGC a 79 pacientes (en este grupo el seguimiento es el “gold standard”), mientras que en 55 pacientes realizan la BSGC seguida por disección cervical electiva (en este grupo el “gold standard” fueron diferentes tipos de disección cervical). Estos autores registran una tasa de localización del ganglio centinela del 93%, una sensibilidad del 91% y un valor predictivo negativo del 95%. Un detalle a destacar de este estudio es que tanto la tasa de localización del ganglio centinela como la sensibilidad fueron significativamente más bajas en aquellos pacientes cuyos tumores estaban

localizados en el suelo de la boca (80% y 88% respectivamente). Los autores las atribuyen estas discrepancias a las dificultades técnicas para el acceso a los tumores de esta localización y a la proximidad del tumor primario a la cuenca ganglionar, que puede enmascarar la localización del ganglio centinela. Con estos resultados los autores llegan a la conclusión que la BSGC es útil para el estadiaje del carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo T1-T2 N0 y que se puede utilizar como única herramienta de estadiaje para la mayoría de estos pacientes, pero actualmente no puede ser recomendada para pacientes con tumores localizados en el suelo de la boca. Nuestros resultados son congruentes con estos datos, aunque nosotros no hemos tenido especiales dificultades para el tratamiento de nuestros pacientes con tumores localizados en el suelo de la boca. Y en este sentido tenemos un trabajo reciente llevado a cabo en España por Alvarez-Amezaga¹¹⁷ en el que comparan la BSGC y el tratamiento estándar mediante extirpación y DCE en un grupo de pacientes con tumores localizados en suelo de boca y concluyen que se trata de una técnica tan segura como la DCE. Por tanto recomiendan el empleo de la BSGC en pacientes con tumores de esta localización.

El otro gran estudio multicéntrico se desarrolla en EEUU por Civantos y colaboradores¹⁰⁶. Se trata de un estudio prospectivo donde se incluyen pacientes procedentes de 25 instituciones durante un periodo de tres años. Presentan una muestra de 140 pacientes con carcinoma epidermoide oral T1-T2 N0 (mediante TAC o RMN). A todos los pacientes se les realiza la técnica de BSGC y posteriormente una disección cervical (niveles I-IV) como “gold standard”, el resto del procedimiento es similar el empleado en nuestro estudio. Estos autores registran una tasa de localización del ganglio centinela del 100%, una sensibilidad del 90% y un valor predictivo negativo del 96%. Por tanto concluyen que la afectación del ganglio centinela predice el estado del resto de ganglios de la pieza de disección cervical en pacientes con carcinoma epidermoide oral T1-T2 N0 y que se debería realizar la DCE sólo en aquellos pacientes que presenten ganglio centinela afecto.

En la revisión bibliográfica realizada hemos encontrado 6 metaanálisis:

- 1) Paleri V et al¹²⁸ analizan 19 artículos con una muestra total de 301 pacientes con carcinoma epidermoide de cavidad oral (46 con carcinoma epidermoide orofaríngeo) y patrones “gold standard” muy variados. Los autores aportan una sensibilidad global estimada del 92% y

una tasa de identificación del ganglio centinela y un valor predictivo negativo ponderado del 97%.

- 2) Alvarez-Amezaga J et al¹¹³ evalúan la efectividad de la BSGC en el carcinoma epidermoide oral. Analizan 10 series publicadas que han aplicado la BSGC en el cáncer de cabeza y cuello con un total de 260 pacientes con diferentes tipos de disección cervical como “gold standard”. Los autores registran una sensibilidad global del 93% y un valor predictivo negativo ponderado del 93%. Estos autores concluyen que sus datos aportan un cierto nivel de evidencia de que la BSGC es un procedimiento que por su elevada sensibilidad puede ser aplicado en los estadios iniciales del carcinoma escamoso oral.
- 3) Liu X et al¹²⁹ evaluaron 12 estudios con una muestra total de 793 pacientes con carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo T1-T2 N0. El “gold standard” utilizado en los estudios fue muy heterogéneo y los autores registran sólo una sensibilidad media estimada del 86%.
- 4) Thompson CF et al¹⁰⁸ seleccionan 26 artículos que cumplen los criterios de inclusión, con una muestra total de 766 pacientes con tumores de cabeza y cuello, de los cuales 593 casos son carcinomas epidermoides orales T1-T2 N0 y 38 son carcinomas epidermoides orales T3-T4 N0, el resto son tumores localizados en orofarínge, hipofaringe y laringe. El “gold standard” utilizado en los estudios fue muy heterogéneo para el global de los tumores de cabeza y cuello la sensibilidad media estimada y el valor predictivo negativo ponderado fue del 95% y del 96% respectivamente. Mientras que para los tumores localizados en cavidad oral registran una sensibilidad media estimada del 94%, con un valor predictivo negativo ponderado del 96%. Estos autores concluyen que la BSGC es una técnica de diagnóstico válida para la detección de metástasis regionales subclínicas en los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, incluidos los tumores localizados en hipofaringe y laringe, evitando en todos estos pacientes la morbilidad asociada a la DCE y a la radioterapia. Consideran que se precisan más estudios de seguimiento para valorar la supervivencia de estos pacientes.
- 5) Govers TM et al¹¹⁹ evalúan 21 artículos con una muestra de 835 pacientes con carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo T1-T2 N0. El “gold standard” de los artículos revisados fue el tiempo de seguimiento de los pacientes en 5 trabajos y diferentes tipos de disección

cervical en los 16 trabajos restantes. En estos últimos se emplean muy diversos tipos de disección cervical, aunque la gran mayoría incluyen al menos los niveles del I-III. Los autores registran una sensibilidad global del 93% y un valor predictivo negativo entre el 88-100%, pero no establecen un valor predictivo negativo global. Este es uno de uno de los pocos trabajos donde se incluyen tumores localizados en orofarínge ya que la mayoría se centran exclusivamente en la cavidad oral.

- 6) Yamauchi et al¹³² presenta el meta-análisis más reciente publicado sobre BSGC en cáncer de cabeza y cuello. Incluye 18 trabajos con una muestra total de 987 pacientes con tumores T1-T2 N0 localizados en cavidad oral y orofarínge. En este caso diferencian entre dos subgrupos de artículos. Un primer subgrupo de 12 estudios sobre validación de la BSGC que incluyen una muestra total de 498 pacientes y a todos ellos se les realiza DCE; y un segundo subgrupo de 6 artículos donde sólo se realiza la DCE a aquellos pacientes con BSGC positiva (gran variabilidad en los tipos de DCE realizadas en ambos subgrupos). La sensibilidad, valor predictivo negativo y la tasa de falsos negativos ponderados son 91% versus 84,2%, 95,2% versus 93,6% y 9% versus 15,8% respectivamente para cada subgrupo de artículos. Estas diferencias entre las cifras las atribuyen a la técnica quirúrgica (considerando la BSGC más dificultosa de forma aislada que cuando se realiza en el contexto de una DCE) y al estudio histológico de los ganglios centinelas (utilizan la técnica de multiseccionamiento e inmunohistoquímica como “gold standard” frente al análisis histológico intraoperatorio, al tener este último una mayor tasa de falsos negativos). Por lo tanto concluyen que se debe avanzar en el desarrollo de nuevas técnicas de análisis histológico intraoperatorio, como ya sucede en el cáncer de mama.

Como ya hemos señalado, la mayoría de los meta-análisis concluyen que aunque la metodología no es totalmente apropiada existen evidencias leves para que la BSGC pueda ser aplicada de forma segura en los estadíos iniciales del carcinoma epidermoide oral y representan una base de prueba para futuros trabajos sobre BSGC en carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo. En nuestro estudio la tasa de identificación, la sensibilidad y el valor predictivo negativo son similares a los estudios citados anteriormente pero con la diferencia de que hemos seguido una metodología rigurosa y aportamos otros valores como probabilidad pre y postprueba, exactitud diagnóstica y razón de verosimilitud de la técnica de BSGC, además de concordancia diagnóstica

interobservador en el estudio histológico; todos estos datos los consideramos de gran interés para la fiabilidad de la técnica.

Hasta la fecha la BSGC puede ser considerada como el método diagnóstico más exacto para el estadiaje de los pacientes con cuello N0 en el contexto del carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo. La mayoría de los estudios^{106,108,110,111,113,119,128-132} han realizado el análisis de esta técnica en pacientes con carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo T1-T2 N0 en lugar de realizarla en tumores de cualquier tamaño, esta decisión se justifica porque cuando los pacientes presentan tumores de mayor tamaño (T3-T4):

- Puede ser más dificultosa la inyección del radiotrazador.
- En algunos casos se precisa una disección cervical para conseguir acceso quirúrgico durante la resección del tumor.
- Pueden necesitar una reconstrucción del defecto mediante técnicas microquirúrgicas.
- Muestran tendencia a drenar hacia múltiples cuencas linfáticas por lo que tienen más probabilidad de presentar metástasis cervicales y por tanto un mayor número de falsos negativos.

Sin embargo en nuestro estudio hemos aplicado la técnica de BSGC en tumores de cualquier tamaño (T1-T4) y solo hemos tenido 4 falsos negativos, todos ellos en pacientes con tumores T1 y T2. Por lo tanto creemos que la BSGC puede ser aplicada en pacientes con cualquier tamaño tumoral. Solamente si es necesaria la DCE para el abordaje del tumor o si el paciente precisa reconstrucción con microcirugía podría estar contraindicada esta técnica. En este último supuesto, si el paciente fuera ganglio centinela positivo y precisara una disección cervical terapéutica en un segundo tiempo, podría dañarse la anastomosis microquirúrgica.

A pesar de los conocimientos actuales sobre los patrones de drenaje linfático cervical, sabemos que existe una gran variabilidad individual y que hay tumores que pueden dar metástasis contralaterales, por lo tanto una posible enfermedad oculta en niveles inesperados podría pasar desapercibida si se realiza una disección cervical homolateral rutinaria. En nuestra muestra 22 pacientes (23%) con tumores lateralizados presentaron drenaje cervical bilateral. Los tumores localizados en la cercanía de la línea media o cuando la cruzan, la disección cervical bilateral es la recomendación general¹³³.

En nuestra serie, los pacientes con tumores localizados en línea media se trataron mediante disección cervical electiva bilateral, realizando un sobretratamiento en 15 de los 18 casos (83%).

En toda la muestra hemos observado patrones de drenaje inesperados en el 24,2% de los pacientes. Si analizamos la bibliografía existente respecto a estos datos, encontramos varios trabajos como el de Broglie¹²⁵, Ross¹³⁰ y el estudio de Civantos¹³¹, donde registran respectivamente un 12%, un 15% y un 13,6% de drenaje en un lugar diferente al esperado, el cual es también registrado por Shoaib et al¹³⁴, en cuyo trabajo registran un 9%. Estos hallazgos remarcan la fuerza de la BSGC como una técnica segura, reproducible y exitosa en la región de cabeza y cuello que permite valorar los patrones individuales de drenaje linfático, consiguiendo extirpar ganglios afectados por metástasis que con el manejo clásico habrían pasado inadvertidos.

Una de las controversias de la BSGC es el número de ganglios centinelas extirpados. Si se extirpa un número muy grande de ganglios el papel de la BSGC como método mínimamente invasivo queda en entredicho. De acuerdo con los protocolos actuales¹³⁵, los ganglios centinelas tienen que ser clasificados por separado según el nivel cervical donde se localicen y el grado de captación del trazador en el ganglio ex-vivo.

Algunos estudios en pacientes con cáncer de mama¹³⁶⁻¹³⁸ registran una tasa considerable de falsos negativos en la BSGC (del 9 al 29%) si solo se extirpaba el ganglio centinela con el mayor conteo radiactivo. Atula et al¹³⁹ demuestran que en el carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo es suficiente extirpando los tres ganglios centinelas con el conteo más alto, lo cual está en línea con nuestros resultados, debido a que en todos los pacientes las metástasis ocultas estaban localizadas en 1 o 2 ganglios que habían presentado el conteo más elevado en cada nivel.

Si analizamos el estudio anatomopatológico de los ganglios centinela, en nuestro estudio encontramos una mejoría de la sensibilidad en la detección de las metástasis del 11% con la técnica de multiseccionamiento e inmunohistoquímica respecto a la técnica estándar. Burcia et al¹⁴⁰ concluyen que la sensibilidad y el valor predictivo negativo del estadiaje mediante la técnica de multiseccionamiento e inmunohistoquímica para la detección de las macro y las micrometástasis del ganglio centinela, con respecto al análisis histológico estándar disminuyen hasta el 50% y el 78% respectivamente. Es decir el estudio anatomopatológico estándar del ganglio centinela no detectaría la afectación micrometastásica del mismo.

En resumen la BSGC es una técnica diagnóstica válida para realizar el estadiaje cervical en el cáncer oral y orofaríngeo y nos permite decidir con seguridad cual es el tratamiento cervical a seguir. Esto evita el sobretratamiento en los pacientes N0 y por lo tanto conlleva una menor morbilidad quirúrgica, menores costes y menor estancia hospitalaria cuando se compara con la DCE, como refleja también el trabajo del Hernando¹¹⁸ realizado en nuestro país.

7.2. IMPACTO DEL TAMAÑO DE LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GANGLIO CENTINELA SOBRE LA INDICACIÓN DE DISECCIÓN CERVICAL

Ya hemos mencionado con anterioridad que las técnicas anatomopatológicas empleadas en la BSGC (multiseccionamiento e inmunohistoquímica), han permitido detectar pequeños depósitos tumorales que con frecuencia pasaban inadvertidos con las técnicas estándar. Estas metástasis se clasifican de acuerdo con la dimensión máxima del mayor depósito tumoral. Las macrometástasis son definidas como depósitos tumorales mayores de 2 mm, mientras que las micrometástasis son aquellas que miden entre 0,2 y 2 mm, y ambas representan infiltración en el parénquima ganglionar. Por último, las células tumorales aisladas (ITCs) son pequeños nidos de células menores de 0,2 mm en su dimensión mayor, localizadas dentro del seno del ganglio y normalmente se detectan por técnicas de inmunohistoquímica.

Sabemos también que un paciente oncológico con metástasis regionales debe someterse a un tratamiento agresivo, por ello la BSGC es esencial para detectar estos mínimos depósitos tumorales y determinar la necesidad de tratamiento posterior basándonos en estos hallazgos. Sin embargo en la actualidad, aún no está claro cuáles son el pronóstico y las implicaciones terapéuticas de estos pequeños depósitos tumorales en el cáncer oral y orofaríngeo, ni si los pacientes con micrometástasis (o ITCs) en sus ganglios centinelas tienen un pronóstico similar que aquellos pacientes con metástasis ganglionares de mayor tamaño. La controversia surge respecto a si el tratamiento adicional, ya sea la disección cervical o la radioterapia postquirúrgica, deben aplicarse cuando detectamos micrometástasis (o ITCs) al realizar la BSGC.

En el cáncer de mama encontramos trabajos donde se analizan las implicaciones pronósticas de las micrometástasis como el de Galimberti⁸¹, que diseñó un estudio multicéntrico internacional (IBCSG 23-01) randomizado y controlado, para identificar si la disección axilar podría suponer un sobretratamiento en pacientes con micrometástasis-ITCs en el ganglio centinela. En este trabajo se compararon 464 pacientes con micrometástasis-ITCs en el ganglio centinela tratadas mediante disección axilar frente a 467 pacientes con micrometástasis-ITCs en el ganglio centinela que no recibieron ningún tratamiento en la axila. En el grupo de la disección axilar, el 13% tenían al menos una metástasis adicional axilar. La recidiva regional ocurrió en un paciente del grupo de la disección axilar y en 5 pacientes del grupo tratado sin disección axilar. La supervivencia libre de enfermedad

a los 5 años fue del 84% en el grupo con disección axilar y del 87% en el grupo sin disección axilar. Estos autores concluyen que se puede evitar la disección axilar en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos y cuando la afectación del ganglio centinela es por micrometástasis -ITCs, por lo tanto se pueden evitar las complicaciones asociadas a la disección axilar sin efectos sobre la supervivencia. Estos hallazgos son congruentes con los del estudio ACOSOG Z0011^{79,80}, en el cual se reclutan 856 pacientes con cáncer de mama y afectación ganglionar metastásica (macrometástasis en no más de dos ganglios centinelas), se tratan mediante disección axilar versus no disección axilar y se realiza seguimiento de ambos grupos durante más de 6 años. Estos autores concluyen que en los pacientes con afectación ganglionar limitada se justifica la no realización de la disección axilar, siempre que las pacientes reciban el tratamiento complementario clásico (mediante quimio y radioterapia).

Si nos centramos en el cáncer oral y orofaríngeo, nuestro trabajo es uno de los pocos estudios que se han realizado para intentar demostrar que el tamaño de las metástasis ocultas detectadas mediante la técnica de BSGC, tiene un papel determinante para decidir si el paciente precisa o no tratamiento cervical complementario.

Los pocos trabajos publicados al respecto se centran en el pronóstico de los pacientes con ganglio centinela positivo, en la afectación metastásica de los ganglios de la pieza de disección cervical y en la supervivencia. En nuestro estudio analizamos el impacto que tiene el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela en la subsiguiente enfermedad cervical (metástasis en la pieza anatómica de la DCE y la presencia de recidiva regional durante el seguimiento) y supervivencia (se discutirá en apartado 7.4). Nuestros resultados muestran significación estadística ($p: 0,000$) para la macrometástasis en el ganglio centinela, con una Odds Ratio de 11,9, por lo que podemos decir que el riesgo de presentar metástasis en los ganglios de la pieza de disección cervical cuando el ganglio centinela está afectado por macrometástasis es de 11,9 veces mayor que cuando el ganglio centinela es negativo.

Por el contrario cuando analizamos el impacto de las micrometástasis-ITCs no encontramos relación estadísticamente significativa ($p: 1,000$), con una Odds Ratio de 0,93. Aunque nuestra muestra de micrometástasis-ITCs es pequeña, podríamos interpretar que el riesgo de enfermedad cervical cuando el ganglio centinela está afectado por micrometástasis-ITCs es solo de 0,93 veces mayor que cuando el ganglio centinela es negativo.

Durante el seguimiento de nuestra muestra, 8 pacientes sufrieron recidiva regional. Uno de ellos no había presentado afectación ganglionar ni en el ganglio centinela ni en la pieza de disección cervical. Los 7 restantes habían sido ganglio centinela positivo con afectación por macrometástasis. Cuando analizamos el impacto de los diferentes tamaños de la metástasis en el ganglio centinela y la presencia de recidiva regional encontramos significación estadística ($p: 0,001$). También encontramos relación estadísticamente significativa entre la recidiva regional y la afectación por macrometástasis del ganglio centinela ($p: 0,000$), con una Odds Ratio de 23,66; es decir el riesgo de sufrir recidiva regional durante el seguimiento es 23 veces mayor cuando la afectación ganglionar es una macrometástasis. Así mismo, no encontramos relación estadísticamente significativa entre la recidiva regional y la presencia de ITCs-micrometástasis en el ganglio centinela.

Además cuando realizamos el análisis entre el impacto de las características tumorales y el tamaño de la metástasis del ganglio centinela en la enfermedad cervical mediante un modelo de regresión logística, encontramos una importante significación estadística ($p: 0,001$) para la afectación por macrometástasis del ganglio centinela, por lo tanto el riesgo de enfermedad cervical es muy alto (Odds Ratio: 2,817) cuando el ganglio centinela está afectado por macrometástasis.

La comparación de nuestros resultados no es fácil debido a la falta de trabajos previos similares al nuestro:

- Christensen¹⁴¹ et al examinan la prevalencia de ITC y de micrometástasis en los ganglios centinelas y no centinelas, usando técnicas de multiseccionamiento e inmunohistoquímica para ambos. Para ello analiza una muestra de 51 pacientes con carcinoma epidermoide oral T1-T2 N0 clínicos que sufrieron tratamiento quirúrgico mediante BSGC y disección cervical posterior. Sólo un paciente presentó depósitos tumorales ocultos en un ganglio no centinela, que no había sido detectado por el examen anatomopatológico estándar. Por tanto la incidencia de ITCs-micrometástasis en los ganglios no centinelas fue del 2% (1/51) y concluyen que el riesgo de afectación de los ganglios no centinelas parece ser extremadamente bajo en pacientes con carcinoma epidermoide oral en estadios precoces que presentan BSGC negativa.

- El artículo de Broglie¹²⁵ se analiza el impacto que tienen los diferentes tamaños de las metástasis en el ganglio centinela sobre el control loco-regional de la enfermedad y sobre la supervivencia en

pacientes con carcinoma oral y orofaríngeo en estadios tempranos. Para ello estudian una muestra de 111 pacientes donde registran 42 pacientes con ganglio centinela positivo (10 ITCs, 19 micrometástasis y 13 macrometástasis). A todos ellos se les realiza una disección ganglionar cervical y en 6 pacientes se encuentran metástasis adicionales en otros ganglios de la pieza de disección cervical, pero los autores no establecen si existe una relación estadística entre la afectación metastásica de la pieza de disección cervical y los diferentes tamaños de afectación metastásica del ganglio centinela. Además los autores de este trabajo, solo realizan la disección cervical cuando el ganglio centinela era positivo y no en todos los casos y administraron radioterapia postquirúrgica basándose en las características de malignidad del tumor. Así mismo también describen 6 recidivas regionales durante el seguimiento en los 42 pacientes que fueron ganglio centinela positivo (1 ITC, 3 micrometástasis, 2 macrometástasis), pero los autores no establecen ninguna asociación estadística entre la recidiva regional y los diferentes tamaños de afectación metastásica del ganglio centinela. Si comparamos estos datos con los obtenidos en nuestro estudio, durante el seguimiento tenemos 9 pacientes que presentan una recidiva regional: 1 paciente había sido GC y DCE negativo y los 8 restantes habían sido GC positivo por macrometástasis (encontramos una diferencia estadísticamente significativa), mientras que nuestros pacientes con ITCs-micrometástasis no presentan recidiva regional durante el seguimiento. Esta diferencia en los resultados la relacionamos con el pequeño número de pacientes con ITCs-micrometástasis en el ganglio centinela que tenemos en nuestro estudio.

- En el artículo de Atula¹²⁴ se comparan las definiciones de micrometástasis e ITCs según la UICC/TNM con el protocolo previo de BSGC utilizado por los autores y como la adopción de la nueva clasificación puede afectar al estadiaje de la enfermedad ganglionar micrometastásica. Para ello trabajan sobre una muestra de 107 pacientes a los que se les realiza BSGC y se centran en 35 pacientes con ganglio centinela positivo, de estos 14 eran micrometástasis y 5 ITCs; a todos ellos se les realiza disección cervical que muestra metástasis adicionales en el 46% de los pacientes con micrometástasis y en el 20% de los pacientes con ITCs. Finalmente concluyen que ante la presencia de micrometástasis en el ganglio centinela, se debería recomendar un tratamiento cervical adicional mientras que si sólo existen ITCs no sería necesario. Estos autores han considerado como micrometástasis los depósitos tumorales menores de 3 mm de diámetro y pensamos que debido a esta definición, ellos tienen un mayor número de afectación ganglionar cervical en los pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela, si se comparan con nuestros resultados.

- Melkane et al¹⁴² analizan 14 pacientes con ganglio centinela afectado por micrometástasis de un total de 42 pacientes con ganglio centinela positivo (33%), pero estos autores no establecen claramente si estos pacientes tenían otras metástasis adicionales en el resto de ganglios no centinelas, ya que no se les realizó disección cervical a todos ellos y tampoco establecen claramente la relación entre la afectación del ganglio centinela por micrometástasis y la recidiva regional. Sin base estadística que lo soporte, los autores concluyen que su estudio proporciona una prueba más de que las micrometástasis no diagnosticadas pueden tener importancia clínica y que por lo tanto, incluso en ausencia de directrices estrictas, se recomienda realizar una DCE que incluya los niveles I-IV seguido si es necesario por radioterapia adyuvante.

-Woolgar¹⁴³ analiza la evolución de 178 pacientes con carcinoma oral y orofaríngeo, tratados mediante extirpación y disección cervical, de ellos el 20% presentaban metástasis ganglionares cervicales de pequeño tamaño (micrometástasis). El resultado a corto plazo de los pacientes con micrometástasis fue similar al de aquellos pacientes N0. En otros trabajos, Woolgar et al muestran que el mayor tamaño de una metástasis ganglionar afecta de forma significativa a la supervivencia¹⁴⁴.

En la bibliografía, la mayoría de las metástasis cervicales halladas en la disección cervical se localizan en los niveles del I al IV, sin embargo el 2% de nuestros pacientes presentaron metástasis en el nivel V. Por lo tanto tras la detección de una macrometástasis creemos necesaria una disección cervical que incluya estos niveles (I-V); de esta forma conseguimos un estadiaje cervical más preciso y podemos indicar con seguridad un tratamiento postoperatorio complementario. Si nos centramos en los casos con ITCs-micrometástasis (de acuerdo con la clasificación UICC/TNM), según nuestros resultados podríamos considerar no realizar la disección cervical y someter al paciente a controles periódicos, aunque puede existir un pequeño riesgo de metástasis en los ganglios no centinelas.

7.3 IMPACTO DE LAS CARACTERISTICAS TUMORALES EN LA AFECTACION METASTASICA DE LOS GANGLIOS CENTINELAS Y NO CENTINELAS.

7.3.1 IMPACTO DE LAS CARACTERISTICAS TUMORALES EN LA AFECTACION METASTASICA DE LOS GANGLIOS CENTINELAS.

En este apartado se realiza una discusión sobre la influencia de las características tumorales en la afectación de los ganglios centinelas. Al realizar el análisis estadístico, para valorar la relación existente entre las diferentes características tumorales y la presencia de metástasis en el ganglio centinela, encontramos significación estadística con el número de mitosis por 10 campos de aumento ($p: 0,05$), con el grado de infiltración linfoplasmocitaria ($p: 0,013$) y con la profundidad tumoral ($p: 0,014$); la media de profundidad tumoral en nuestro estudio fue de 7,67 mm para ganglio centinela negativo y de 10,13 para ganglio centinela positivo.

No encontramos significación estadística en cuanto a las variables localización y tamaño tumoral, ni con el grado de diferenciación ni de pleomorfismo nuclear. Pero en relación al tamaño tumoral, cuando comparamos el grupo de pacientes con tumores T1-T2 con el grupo de pacientes T3-T4 obtenemos una Odds Ratio de 1,92 (IC 95% 0,64-5,79), es decir aquellos pacientes con tumores de mayor tamaño presentan casi dos veces más riesgo de presentar metástasis en el ganglio centinela que los pacientes con tumores de pequeño tamaño.

En la literatura revisada, hemos encontrado pocos artículos que analicen la influencia de las características tumorales en la afectación de los ganglios centinelas. Melkane y cols¹⁴² realizan un análisis similar al nuestro, en el que parten de una muestra de 174 pacientes con cáncer oral T1-T2 N0, 53 de ellos sometidos a BSGC y disección cervical posterior y 121 pacientes sometidos a BSGC y disección cervical sólo en caso de ganglio centinela positivo. Ellos encuentran significación estadística con la localización, el tamaño tumoral, la infiltración linfoplasmocitaria y la profundidad tumoral, es decir estas características tumorales se consideran predictoras de la afectación metastásica del ganglio centinela. Sin embargo, el análisis de nuestros datos no muestra significación estadística ni con el tamaño ni con la localización tumoral, probablemente debido a un tamaño muestral menor. En cuanto a la profundidad ellos establecen una profundidad media de 4 mm para el ganglio centinela negativo y de 6,5 mm para el ganglio centinela positivo. Datos

congruentes con los hallados en nuestro trabajo, aunque ellos sólo incluyen a pacientes con tamaños tumorales T1-T2. En nuestro estudio el 20% de la muestra son tumores T3-T4 lo que explicaría las cifras más elevadas de profundidad tumoral media que obtenemos.

Si analizamos en detalle la profundidad tumoral, no podríamos definir un valor de profundidad como punto de corte, que determine el riesgo de afectación del ganglio centinela, igual que ocurre en los autores revisados, los cuales sólo alcanzaron un pequeño consenso¹¹¹. Sin embargo existen varios trabajos como el de Larsen y cols²⁶ en el cual analizan una muestra de 144 pacientes con cáncer oral tratados mediante extirpación y disección cervical (en 31 pacientes de esta muestra con tumores T1-T2 realizan BSGC seguida de disección cervical si ganglio centinela positivo) y el trabajo de Alkureishi y cols¹⁴⁵ quienes realizan un estudio multicéntrico sobre una muestra de 172 pacientes con cáncer oral y orofaríngeo, tratados mediante extirpación más BSGC, seguida de disección cervical en caso de BSGC positiva. En estos trabajos se define la profundidad de invasión tumoral como el factor tumoral pronóstico más importante para pacientes con cáncer oral y orofaríngeo y establecen una profundidad de 4 mm, como punto de corte, asociado a mayor riesgo de afectación ganglionar, aunque detallan que este punto de corte podría variar dependiendo de la localización anatómica del tumor. De hecho, Larsen y cols²⁶ establecen como punto de corte 2 mm de profundidad tumoral cuando los tumores están localizados en la lengua.

7.3.2 IMPACTO DE LAS CARACTERISTICAS TUMORALES EN LA AFECTACION METASTASICA DE LOS GANGLIOS NO CENTINELAS.

En este apartado realizamos la discusión de la relación existente entre las características tumorales y la afectación de los ganglios de la pieza de disección cervical (ganglios no centinelas). En nuestro análisis obtenemos significación estadística con un mayor número de variables que en el apartado anterior, probablemente debido a que en este caso el tamaño de la muestra es mayor. Estas variables son la localización tumoral (p: 0,012), la profundidad tumoral (p: 0,019), el pleomorfismo nuclear (p: 0,02), el número de mitosis por 10 campos de aumento (p: 0,019) y el grado de infiltración linfoplasmocitaria (p: 0,03).

Para poder interpretar estos resultados nos comparamos con otros autores que relacionan las características tumorales y la afectación ganglionar metastásica para el cáncer oral y orofaríngeo sin hacer distinción entre ganglios centinelas y no centinelas:

- Larsen y cols²⁶ describen la asociación entre diferentes características tumorales histopatológicas y la presencia de metástasis ganglionares. En su muestra de 144 pacientes con cáncer oral realizan un análisis univariable donde encuentran significación estadística para las variables tamaño tumoral, grado de diferenciación y profundidad tumoral; en cuanto a la profundidad tumoral establecen como punto de corte 2 mm para los tumores localizados en lengua y 3 mm para los localizados en suelo de boca. Y realizan también un análisis multivariable obteniendo significación estadística para la profundidad tumoral y el grado de diferenciación, por lo tanto concluyen que estas dos características son predictoras del estado ganglionar.

-Alkureishi y cols¹⁴⁵ realizan un estudio multicéntrico sobre una muestra de 172 pacientes con cáncer oral y orofaríngeo, tratados mediante extirpación más BSGC, seguida de disección cervical en caso de BSGC positiva. Estos autores analizan la profundidad tumoral encontrando este factor como un importante predictor del estado ganglionar, y estableciendo un valor de profundidad de 4 mm como punto de corte. Es decir concluyen que aquellos tumores con una profundidad tumoral de 5 mm o mayor, presentan un incremento en el riesgo de presentar metástasis ganglionares ocultas del 20%.

Ya detallamos en el apartado 7.2 la relación que encontramos en nuestro trabajo entre el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela y la presencia de enfermedad metastásica en el resto de ganglios no centinelas. Esta relación es estadísticamente significativa para las macrometástasis tanto en el análisis univariable como en el multivariable. Estos datos más la constancia de que ningún paciente con ITCs-micrometástasis ha presentado una recidiva regional durante el seguimiento, nos hace concluir que no sería necesario realizar la DCE en aquellos pacientes que presenten depósitos tumorales de tan pequeño tamaño. Aunque el tamaño muestral de las ITCs-micrometástasis es pequeño.

7.4 ANALISIS DE SUPERVIVENCIA

La mayoría de los estudios publicados respecto a la BSGC en el cáncer epidermoide oral y orofaríngeo son estudios de validación, y solo algunos de ellos se centran en el pronóstico de los pacientes con ganglio centinela positivo con respecto a las recidivas regionales y/o al análisis de la supervivencia^{125,146}. Desde siempre se han considerado las metástasis ganglionares como el factor más determinante para la supervivencia de los pacientes con carcinoma de cavidad oral y orofaríngeo. En nuestro estudio la supervivencia global y la supervivencia daño-específica a los 5 años, para pacientes con ganglio centinela negativo versus pacientes con ganglio centinela positivo fue del 59% y del 72% versus el 33% y el 41% respectivamente. Además encontramos diferencias estadísticamente significativas tanto en la supervivencia global ($p < 0,002$, $\chi^2 = 10,01$, test Log Rank), como en la daño-específica ($p < 0,001$, $\chi^2 = 11,41$, test Log Rank) cuando se comparan ambos grupos de pacientes.

Para discutir nuestros resultados, nos centramos en los artículos publicados sobre y supervivencia y BSGC en el cáncer oral y orofaríngeo. Las principales publicaciones que encontramos:

-Kovacs y cols¹⁴⁶ evalúan el valor pronóstico de la BSGC en el cáncer oral y orofaríngeo respecto a la supervivencia global y daño-específica. Analizan una muestra de 103 pacientes con cáncer oral y orofaríngeo T1-T2 N0 a los que les realizan la BSGC seguida de DC en caso de ganglio centinela positivo, con un seguimiento medio de 6,7 años. Estos autores encuentran, al igual que en nuestro estudio diferencias estadísticamente significativas cuando comparan el grupo de pacientes con ganglio centinela positivo y el grupo de pacientes con ganglio centinela negativo tanto en supervivencia global ($p: 0,002$), como en supervivencia daño-específica ($p: 0,001$). No evalúan la supervivencia en relación al tamaño de la metástasis del ganglio centinela. Y concluyen que los pacientes que son ganglio centinela positivo (sin diferenciar el tamaño del depósito tumoral) tienen mayores tasas de recidivas loco-regionales, segundos tumores primarios y muertes relacionadas con la enfermedad oncológica, así como peor supervivencia global y daño-específica.

- Broglie M y cols¹²⁵ realizan un análisis de supervivencia en una muestra de 111 pacientes con cáncer oral y orofaríngeo T1-T2 N0, tratados mediante extirpación y BSGC más DC en caso de ganglio centinela positivo, con un seguimiento medio de 3 años. Los resultados de este estudio

son coincidentes con los nuestros ya que determinan que tanto la supervivencia global como la daño-específica es menor cuando aparecen metástasis en el ganglio centinela. Asimismo coincidimos con los autores al considerar la variable ganglio centinela positivo como determinante tanto para la supervivencia actuarial global como para la supervivencia libre de enfermedad en modelos multivariable, aunque los autores no incluyen el tamaño de la metástasis del ganglio centinela, solo la invasión extracapsular. En este artículo la supervivencia actuarial global y libre de enfermedad, según el tamaño de la afectación metastásica del ganglio centinela se analiza de forma independiente perdiendo fuerza de impacto el factor analizado. Broglie y cols¹²⁵ registran una supervivencia libre de enfermedad a los 3 años para pacientes con ganglio centinela afectado por ITCs-micrometástasis, similar a la nuestra (75%), sin embargo la supervivencia libre de enfermedad para pacientes con macrometástasis en el ganglio centinela fue del 67% (y en nuestro estudio cae al 31%). Esta diferencia en resultados puede deberse a que los autores utilizan como “gold standard” fundamentalmente el seguimiento de los pacientes, y a que presentan un seguimiento menor al nuestro. Otra discrepancia con Broglie y cols¹²⁵ es que ellos registran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con ganglio centinela negativo y el grupo con ITC-micrometástasis y entre el grupo de pacientes con ganglio centinela negativo y el grupo con macrometástasis en cuanto a supervivencia libre de enfermedad. En nuestro trabajo sólo encontramos diferencias en el segundo caso. Los resultados del análisis de Cox para las diferentes covariables en nuestro trabajo, muestran que la positividad del ganglio centinela y la afectación del ganglio por macrometástasis presentan diferencias estadísticamente significativas para la supervivencia libre de enfermedad y sin embargo la afectación por ITCs-micrometástasis no fue significativa. En cambio en el trabajo de Broglie y cols¹²⁵ tanto las macro como las micrometástasis presentaron valores estadísticamente significativos en el análisis multivariable, y no las ITCs. Estas diferencias en los resultados podrían ser atribuidas a que el tamaño de muestra de pacientes con ITCs-micrometástasis es más pequeño en nuestro estudio y a nuestro mayor seguimiento de los pacientes.

En nuestro trabajo las causas más frecuentes de muerte por la enfermedad oncológica fueron la recidiva local y las metástasis a distancia y los casos de muertes debidos a recidivas locales y loco-regionales presentaron macrometástasis en el ganglio centinela. Ninguno de nuestros pacientes con ITCs- micrometástasis en el ganglio centinela sufrieron recidiva regional ni loco-regional. Shoaib y cols¹⁴⁷ registraron un riesgo bajo de extensión metastásica en caso de ITCs-micrometástasis como en nuestros resultados.

En el cáncer de mama hay muchos más datos respecto a la significación pronóstica de la BSGC en cuanto a resultados y a supervivencia, sin embargo los datos son igualmente controvertidos. En un ensayo aleatorizado de 2013⁸¹ realizado sobre casi 1000 pacientes, se divide a estos en dos grupos, ambos grupos presentan ganglio centinela positivo con una o más micrometástasis ($\leq 2\text{mm}$), sin invasión extracapsular. A la mitad de estos pacientes se les realiza disección ganglionar axilar y la otra mitad entran en seguimiento (5 años) sin realizar disección axilar. Cuando se realiza el estudio anatomopatológico de la pieza a los 447 pacientes del grupo de la disección ganglionar, el 13% presentaban metástasis en algún otro ganglio no centinela; 8% tenían un ganglio afecto, 3% tenían dos y un 2% tenían más de dos⁸¹. Este estudio no presenta diferencias ni en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad entre ambos grupos, y por tanto concluye que la presencia de micrometástasis en un ganglio centinela no debería ser indicación de disección ganglionar axilar⁸¹.

Otros estudios¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ de cáncer de mama mostraron que los pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela tenían un pronóstico similar a los pacientes con ganglio negativo. En el trabajo de Gobardhan de 2011¹⁴⁹, concluyen que la presencia de micrometástasis en los ganglios regionales no afecta a la supervivencia y por lo tanto no serían indicación de disección axilar, además aunque el riesgo de metástasis a distancia de estas pacientes con micrometástasis es mayor que para las pacientes con ganglios negativos, como esta diferencia no es estadísticamente significativa tampoco sería necesaria la terapia adyuvante ante la presencia de micrometástasis en los ganglios regionales. Según las últimas recomendaciones de práctica clínica de la Sociedad Americana de Oncología publicadas en 2014¹⁵¹, tampoco se indica la disección axilar cuando existen uno o dos ganglios afectados por metástasis (independientemente de su tamaño) si la paciente va a recibir radioterapia axilar complementaria.

En resumen, podemos decir que el significado pronóstico de pequeños depósitos tumorales (ITC-micrometástasis), en los ganglios regionales está aún por determinar en el cáncer oral. Queda por definir si su detección en uno o en múltiples ganglios centinelas debería ser indicación de disección ganglionar cervical. Nuestro estudio parece demostrar que la supervivencia global y la supervivencia daño específica es similar para pacientes con ganglio centinela negativo y para aquellos que tienen ganglio centinela positivo pero afectado por ITCs-micrometástasis. Además en el análisis multivariable (regresión de Cox), el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela fue determinante para la supervivencia daño-específica, con cifras de Hazard ratio elevadas

(4,483) para la variable macrometástasis. En nuestra muestra las causas de muerte por enfermedad oncológica más frecuentes fueron la recidiva local y las metástasis a distancia. Todos los casos de muerte producidas por recidiva local y/o regional, mostraron macrometástasis en el ganglio centinela. Por todo ello pensamos que la indicación de disección cervical es útil cuando el ganglio centinela está afectado por macrometástasis, mientras que no parece indicada cuando el ganglio centinela está afectado por ITCs-micrometástasis.

8. CONCLUSIONES

1. La BSGC es una técnica válida para la detección de metástasis ocultas, y por tanto, para el estadiaje y para la indicación de disección cervical, en el carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo de cualquier tamaño tumoral y cuello negativo, con lo que se confirma la hipótesis de trabajo (*conclusión referida al objetivo principal número 1 y a los objetivos secundarios número 1 y 2*).
2. La disección cervical está indicada siempre que el ganglio centinela este afecto por una macrometastasis. A pesar de un tamaño muestral limitado, la disección cervical no parece estar indicada si la afectación del ganglio centinela es por una ITC-micrometástasis, ya que el riesgo de que existan otras metástasis en el cuello es muy bajo (*conclusión referida al objetivo principal número 2*).
3. La presencia de macrometástasis en el ganglio centinela implica peores cifras de supervivencia en el análisis de Kaplan-Meier, y es la única variable con significación estadística en el análisis de Cox. Sin embargo los pacientes con afectación del ganglio centinela por ITCs-micrometástasis presentan cifras similares de supervivencia global y de supervivencia daño-específica que aquellos pacientes que son ganglio centinela negativo (*conclusión referida al objetivo principal número 3 y al objetivo secundario número 7*).
4. La técnica de BSGC nos permite conocer los patrones individuales de drenaje linfático y detectar un salto de escalón en este drenaje, en caso de que este se produzca (*conclusión referida al objetivo secundario número 3*).
5. Las técnicas de multiseccionamiento e inmunohistoquímica empleadas en el estudio anatomopatológico de los ganglios centinelas mejoran en un 11% la sensibilidad respecto a los estudios anatomopatológicos estándar (*conclusión referida al objetivo secundario número 4*).
6. El número de mitosis por 10 campos de aumento, el grado de infiltración linfoplasmocitaria y la profundidad tumoral son predictores estadísticamente significativos del estado histopatológico de los ganglios centinelas y no centinelas (*conclusión referida al objetivo secundario número 5*).
7. El riesgo de sufrir una recidiva regional durante el seguimiento es 23,66 veces mayor cuando el ganglio centinela está afectado por una macrometástasis. Sin embargo, no existe relación estadísticamente significativa entre las ITCs-micrometástasis y las recidivas regionales (*conclusión referida al objetivo secundario número 6*).

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Head and Neck Cancer: Multimodality management. Editors: Jacques Bernier. ISBN: 978-1-4419-9463-9 (Print) 978-1-4419-9464-6 (Online). Nueva York. Springer Science Business Media, LLC, 2011.
2. Conway DI, Hashibe M, Boffeta P; INHANCE consortium. Enhancing epidemiologic research on head and neck cancer: INHANCE - The International head and neck cancer epidemiology consortium. *Oral Oncol* 2009 Sept; 45 (9): 743-6.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations)*, National Cancer Institute, Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2012.
4. Cirugía Oral y Maxilofacial. 3ª Edición. Sociedad española de Cirugía oral y Maxilofacial. Ed Médica Panamericana. ISBN: 978-84-9835-271-9. Madrid. 2012.
5. Radoï L, Luce D. A review of risk factors for oral cavity cancer: the importance of a standardized case definition. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2013 Apr; 41(2):97-109, e78-91.
6. Negri E, Franceschi S, Bosetti C, et al. Selected micronutrients and oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 2000; 86:122-127.
7. Head and Neck Cancer : Current, Perspectives, Advances and Challenges. Editors James A. Radosevich. Ed Springer, ISBN 978-94-007-5826-1 (Print) 978-94-007-5827-8 (online). Netherlands 2013.
8. Byers RM, Weber RS, Andrews T, et al. Frequency and therapeutic implications of “skip metastases” in the neck from squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* 1997; 19: 14-19.

9. Sumioka S, Sawai N, Kisbino M, et al. Risk factors for distant metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Oral Maxillofac Surg* 2013; 71: 1291-1297.
10. Terada T. Verrucous carcinoma of the oral cavity: a histopathologic study of 10 Japanese cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2011 Jun 10 (2):148-51.
11. Kerawala CJ, Bisease B, Lee J. Panendoscopy and simultaneous primary tumours in patients presenting with early carcinoma of the mobile tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009 Jul;47 (5):363-5.
12. Lubin JH, Virtamo J, Weinstein SJ, et al. Cigarette smoking and cancer: intensity patterns in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study in Finnish men. *Am J Epidemiol*. 2008 Apr 15; 167 (8): 970-5.
13. Kao SY, Chu YW, Chen YW, et al. Detection and screening of oral cancer and pre-cancerous lesions. *J Chin Med Assoc* 2009 May 72(5):227-33.
14. Kesting M, Schurr C, Robitzky L, et al. Results of esophagogastroduodenoscopy in patients with oral squamous cell carcinoma- Value of endoscopic screening: 10-Year experience. *J Oral Maxillofac Surg* 2009 Aug; 67(8): 1649-55.
15. Crile GW. Excision of cancer of the head and neck. *JAMA* 1906; 47: 1780:1786.
16. Deschler DG, Day T, eds. Pocket guide to TNM Staging of Head and Neck Cancer and Neck Dissection Classification. Alexandria (VA): American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation ; 2008.
17. Yuen AP, Ho CM, Chow TL, et al. Prospective randomized study of selective neck dissection versus observation for N0 neck of early tongue carcinoma. *Head Neck* 2009; 31 (6):765-72.
18. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, Dandekar M, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in Node-negative oral cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug ; 373(6):521-9.

19. Liao LJ, Lo WC, Hsu WL, et al. Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck, a meta-analysis comparing different imaging modalities. *BMC Cancer* 2012; 12 :236-242.
20. Fasunla AJ, Greene BH, Timmesfeld N, Wiegand S, et al. A meta-analysis of the randomized controlled trials on elective neck dissection versus therapeutic neck dissection in oral cavity cancers with clinically node-negative neck. *Oral Oncol.* 2011 May;47(5):320-4.
21. Kramer S, Gelber RB, Snow JB et al. Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. *Head Neck Surg* 1987; 10:19-30.
22. Caballero M, Grau J, Casellas S, et al. El papel de la quimioterapia en el cáncer de la cavidad oral avanzado. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2009; 60 (4): 260-7.
23. Bonner JA, Harari PM, Giralt J. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet oncol* 2010; 11: 21-28.
24. Platz H, Fries R, Hudec M, Min Tjoa A, Wagner RR. The prognostic relevance of various factors at the time of the first admission of the patient. Retrospective DOSAK study on carcinoma of the oral cavity. *J Maxillofac Surg* 1983; 1: 3-12.
25. Anneroth G, Batsakis J, Luna M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. *Scand J Dent Res* 1987; 95 (3): 229-49.
26. Larsen SR, Johansen J, Sorensen JA. The prognostic significance of histological features in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2009, 38(8):657-662.
27. Muñoz-Guerra MF, Capote Moreno AL, Gómez Marazuela EM, et al. Estadíos precoces del cáncer oral: pronóstico en relación con gradación histológica, linfagiogénesis intratumoral y

expresión de factor de crecimiento endotelial vascular tipo-C (VEGF-C). *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac* 2006; 28(1): 25-40.

28. Woolgar J, Scott J. Prediction of cervical metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue and floor of mouth. *Head Neck* 1995; 17(6):463-472.

29. Van der waal I, De Bree R. Second primary tumours in oral cancer. *Oral Oncol* 2010; 46 (6): 426-8.

30. Goldenberg D, Brooksby C, Hollenbeak CS. Age as a determinant of outcomes for patients with oral cancer. *Oral Oncology* 2009; 45: e57-e61.

31. Denoix PF. Tumor Node and Metastasis (TNM). *Bull Inst Nat Hyg (Paris)* 1944; 1:1-69.

32. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer; 2002.

33. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC staging Cancer manual* (7th ed). New York, NY: Springer; 2010.

34. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the *AJCC Cancer Staging Manual* and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(6):1471-1474.

35. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1894; 4:297-323.

36. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations of a “sentinel node” in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13:77-78.

37. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39:456-66.

38. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992; 127:392-399.

39. Alex J, Weaver D, Fairbank J, Krag D. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surgical Oncology* 1993; 2:303-308.
40. Bachter R, Balda BF, Vogt H, Büchels H. Primary therapy of malignant melanoma: sentinel lymphadenectomy. *Int J Dermatol* 1998; 37:278-282.
41. Uren RF, Howman-Giles RB, Shaw HM, Thompson JF, McCarthy WH. Lymphoscintigraphy in high-risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. *J Nucl Med* 1993; 34:1435-1440.
42. Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BBR. The definition of a sentinel node. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:538-541.
43. Nieweg OE, Estourgie SH, Valdés RA. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy. En: Ell PJ, Gambhir SS. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004. p. 229-260.
44. Nieweg OE, Estourgie SH. What is a sentinel node and what is a false-negative sentinel node? *Ann Surg Oncol* 2004; 11:169-173.
45. Taylor A, Murray D, Herda S, Vansant J, Alazraki N. Dynamic lymphoscintigraphy to identify the sentinel and satellite nodes. *Clin Nucl Med* 1996; 21:755-758.
46. Boxen I, McCready D, Ballinger JR. Sentinel node detection and definition may depend on the imaging agent and timing. *Clin Nucl Med* 2000; 25:234-236.
47. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220:391-398.
48. Coleman RL, Whitten CW, O'Boyle J, Sidhu B. Unexplained decrease in measured oxygen saturation by pulse oximetry following injection of lymphazurin 1% (isosulfan blue) during a lymphatic mapping procedure. *J Surg Oncol* 1999; 70:126-129.

49. Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC, et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182:393–398.
50. Tsopelas C, Sutton R. Why certain dyes are useful for localizing the sentinel lymph node. *J Nucl Med* 2002; 43:1377–1382.
51. Mullan MH, Deacock SJ, Quiney NF, Kissin MW. Anaphylaxis to patent blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27:218.
52. Sharma P, Topalovski M, Mayo MS, Weston AP. Methylene blue chromoendoscopy for detection of short-segment Barrett's esophagus. *Gastroint Endosc* 2001; 54:289–293.
53. Hanash KA, Al Zahrani H, Mokhtar AA, Aslam M. Retrograde vaginal methylene blue injection for localization of complex urinary fistulas. *J Endourol* 2003; 17:941–943.
54. Simmons RM, Smith SM, Osborne MP. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Breast J* 2001; 7:181–183.
55. Piñero A, Illana J, Garcia-Palenciano C, Cañizares F, Canteras M, Canadillas V, et al. Effect on oximetry of dyes used for sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 2004; 139:1204–1207.
56. Piñero A, Illana J, Galindo PJ, Nicolás F, Parrilla P. Estudio comparativo entre el azul de isosulfán y el azul de metileno para la identificación del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Cir Esp* 2004; 75:81-84.
57. Sherman AL, Nolan JF, Allen WN. The experimental application of radioactive colloidal gold in the treatment of pelvic cancer. *Amer J Roentgen* 1950; 64:75-85.
58. Vendrell-Torne E, Setoain-Quinquer J, Domenech-Torne FM. Study of normal mammary lymphatic drainage using radioactive isotopes. *J Nucl Med* 1972; 13:801-805.

59. Wilhelm AJ, Mijnhout GS, Franssen EJ. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph node detection- an overview. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:S36-S42.
60. Strand S-E, Bergqvist L. Radiolabeled colloids and macromolecules in lymphatic system. *Crit Rev Ther Drug Carrier Sys* 1989; 6:211–238.
61. Valdés-Olmos RA, Tanis PJ, Hoafnagel CA, Nieweg OE, Muller SH, Rutgers EJ et al. Improved sentinel node visualization in breast cancer by optimizing the colloid particle concentration and tracer dosage. *Nucl Med Commun* 2001; 22:579-586.
62. Tanis PJ, Van Sandick JW, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Hoefnagel CA et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:305-311.
63. Krynyckyi BR, Zhang ZY, Kim CK, Lipszyc H, Mosci K, Machac J. Effect of high specific-activity sulfur colloid preparations on sentinel node count rates. *Clin Nucl Med*. 2002; 27:92-95.
64. Burton DA, Cashman JN. Allergic reaction to nanocolloid during lymphoscintigraphy for sentinel lymph node biopsy. *Br J Anaesth* 2003; 90:105.
65. Chicken DW, Mansouri R, Ell PJ, Keshtgar MR. Allergy to technetium-labelled nanocolloidal albumin for sentinel node identification. *Ann R Coll Surg Eng* 2007; 89:W12-13.
66. Schauer AJ, Becker W, Reiser M, Possinger K. The Sentinel Lymph Node Concept. ISBN: 978-3-540-41041-6 (Print) 978-3-540-26393-7 (Online). Springer 2005
67. Waddington W, Keshtgar M, Taylor I. Radiation safety of the sentinel lymph node technique in breast cancer. *Europ J Nuc Med* 2000; 27:377–91.

68. Alazraki N, Glass E, Castronovo F, Valdés Olmos RA, Podoloff D. Procedure Guideline for Lymphoscintigraphy and the Use of Intraoperative Gamma Probe for Sentinel Lymph Node Localization in Melanoma of Intermediate Thickness 1.0. *J Nucl Med* 2002; 43:1414-8.
69. Murat A, Duygun U, Acar E, Daglitz G, Yenjay L, Zekioglu O. The Use of Periareolar Intradermal Tc-99m Tin Colloid and Peritumoral Intraparenchymal Isosulfan Blue Dye Injections for Determination of the Sentinel Lymph Node. *Clin Nucl Med* 2006; 31:795-800.
70. Mozzillo N, Chiesa F, Caracó C, et al. Therapeutic Implications of Sentinel Lymph Node Biopsy in the Staging of Oral Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2004 Mar; 11(3): 263-6.
71. Gershenwald, JE et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognosis value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol*, 1999. 17(3):976-83.
72. Wong SL et al. Sentinel Lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2012; 30 (10): 2912-18.
73. Morton DL, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg* 1999. 230 (4): 453-63; discussion 463-5.
74. Ross MI, Gershnwald JE. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: A critical update for dermatologist after two decades of experience. *Clinics in Dermatology* 2013. 31: 298-310.
75. Balch CM, Gershnwald JE, et al. Final version of 2009 AJCC Melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6199-6206.
76. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005; 242: 302-11. Discussion 311-3.

77. Hwang SO, Lee SW, Kim HJ, Kim WW, Park HY, Jung JH. The Comparative Study of Ultrasonography, Contrast-Enhanced MRI, and (18)F-FDGPET/CT for Detecting Axillary Lymph Node Metastasis in T1 Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2013 Sep;16(3):315-321
78. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 7; 349(6):546-53.
79. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 randomized trial. *JAMA* 2011; 305:569-75.
80. Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE. Underuse of axillary dissection for the management of sentinel node micrometastases in breast cancer. *Arch Surg*. 2010; 145:161–6.
81. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013 Apr; 14(4):297-305.
82. Kitagawa Y, Ohgami M, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, et al. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes in gastrointestinal cancer: a novel and minimally invasive approach. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8:86S-89S.
83. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Otani Y, Kitajima M. Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. *Br J Surg*. 2002; 89:604-608.
84. Saha S, Bilchik A, Wiese D, Espinosa M, Badin J, Ganatra BK, et al. Ultrastaging of colorectal cancer by sentinel lymph node mapping technique--a multicenter trial. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8:94S-98S.
85. Bilchik AJ, Saha S, Tsioulis GJ, Wood TF, Morton DL. Aberrant drainage and missed micrometastases: the value of lymphatic mapping and focused analysis of sentinel lymph nodes in gastrointestinal neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8:82S-85S.

86. Kroon BK, Horenblas S, Estourgie SH, Lont AP, Valdés Olmos RA, Nieweg OE. How to avoid false negative dynamic sentinel node procedures in penile carcinoma. *J Urol* 2004; 171:2191–2194.
87. Tanis PJ, Lont AP, Meinhardt W, Valdes Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Dynamic sentinel node biopsy for penile cancer: reliability of a staging technique. *J Urol* 2002; 168:76–80.
88. Gardiner RA, Fitzpatrick JM, Constable AR, Cranage RW, O'Donoghue EP, Wickham JE. Human prostatic lymphoscintigraphy. A preliminary report. *Br J Urol* 1979; 51:300–303.
89. Wawroschek F, Vogt H, Wengenmair H, Weckermann D, Hamm M, Keil M, et al. Prostate lymphoscintigraphy and radio-guided surgery for sentinel lymph node identification in prostate cancer. Technique and results of the first 350 cases. *Urol Int* 2003; 70:303–310.
90. Weckermann D, Wawroschek F, Harzmann R. Is there a need for pelvic lymph node dissection in low risk prostate cancer patients prior to definitive local therapy? *Eur Urol* 2005; 47:45–50.
91. Sherif A, De La Torre M, Malmström PU, Thörn M. Lymphatic mapping and detection of sentinel nodes in patients with bladder cancer. *J Urol*. 2001; 166:812-815.
92. Tanis PJ, Horenblas S, Valdés Olmos RA, Hoefnagel CA, Nieweg OE. Feasibility of sentinel node lymphoscintigraphy in stage I testicular cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29:670-673.
93. Ansink AC, van Tinteren H, Aartsen EJ, Heintz AP. Outcome, complications and follow-up in surgically treated squamous cell carcinoma of the vulva 1956-1982. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991; 42:137-43.
94. Loar PV 3rd, Reynolds RK. Sentinel lymph node mapping in gynecologic malignancies. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99:69-74.

95. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, et al. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:997-1004.
96. Selman TJ, Luesley DM, Acheson N, Khan KS, Mann CH. A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 99:206-214.
97. Ayhan A, Celik H, Dursun P. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in gynecological cancers: a critical review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2008; 6:53.
98. Yessaian A, Magistris A, Burger RA, Monk BJ. Radical hysterectomy followed by tailored postoperative therapy in the treatment of stage IB2 cervical cancer: feasibility and indications for adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2004; 94:61-66.
99. van Dam P, Sonnemans H, van Dam PJ, Verkinderen L, Dirix LY. Sentinel node detection in patients with vaginal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 92:89-92.
100. Minamiya Y, Ogawa J. The current status of sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 11:67-72.
101. Krupnick AS, Kreisel D, Hope A, Bradley J, Govindan R, Meyers B. Recent advances and future perspectives in the management of lung cancer. *Curr Probl Surg*. 2005; 42:540-610.
102. Ebrahimi A, Ashford BG, Clark JR. Improved survival with elective neck dissection in thick early-stage oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2012; 34: 709-716.
103. Ord, RA. Surgical management of the N0 neck in early stage T1-2 oral cancer; a personal perspective of early and late impalpable disease. *Oral Maxillofac Surg* 2012; 16 (2): 181-188.
104. Govers T, Takes R, et al. Management of the N0 neck in early stage oral squamous cell cancer: A modeling study of the cost-effectiveness. *Oral Oncology* 2013; 49: 771-777.

105. Sloan P. Head and neck sentinel lymph node biopsy: current state of the art. *Head Neck Pathol* 2009; 3:231-7.
106. Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(8):1395-1400.
107. Stoeckli SJ, Broglie MA. Sentinel node biopsy for early oral carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 20:103-8.
108. Thompson CF, St John MA, Lawson G, Grogan T, et al. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270: 2115-22.
109. Oral Cancer Metastasis. Editors: Jeffrey Myers. ISBN 978-1-4419-0774-5 (Print) 978-1-4419-0775-2 (Online). Springer 2010. New York
110. Alkureishi LWT, Ross GL, Shoaib T, et al. Sentinel Node Biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5 year follow-up of a European Multicenter Trial. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2459-64.
111. Bilde A, Von Bughwald C, Hamilton TM, et al. Need for intensive histopathologic analysis to determine lymph node metastases when using sentinel node biopsy in oral cancer. *Laryngoscope* 2008; 118 (3): 408-14.
112. Ross GL, on behalf of the Sentinel European Node Trial (SENT) organizing committee. Sentinel Node Biopsy for Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity: Preliminary results of the SENT Trial. Presented at the Annual Meeting of the American Head and Neck Society (AHNS). San Francisco July 2008.

113. Alvarez-Amezaga J, Barbier L, Pijoan JI, Martín J, et al. Diagnostic efficacy of sentinel node biopsy in oral squamous cell carcinoma. Cohort study and meta-analysis. *Med Oral Patol OralCir Bucal* 2007; 12 E: 235-43.
114. Santaolalla F, Sanchez JM, Ereño C, Gonzalez A, Rodriguez ML, et al. Non-sentinel node tumor invasion in oropharyngeal and oral cancer: risk of misdiagnosis of metastasis. *Acta Oto-Laryngologica* 2008; 128:1159-64.
115. Santaolalla F, Sanchez JM, Ereño C, Sanchez A, Martinez A. Comparative study of patients with and without sentinel lymph node biopsy (SLNB) in oral and oropharyngeal cancer: is SLNB an accurate and useful procedure? *Acta Oto-Laryngologica* 2009; 129:199-204.
116. Sabaté A, Benitez A, Marí A, Arranz C, et al. Lymphoscintigraphy in oral squamous cell carcinoma sentinel node biopsy and its role in the surgical planning. *Clin Nucl Med* 2014; 39: e142-e145.
117. Alvarez-Amezaga J, Bidaguren A, McGurk M, Días-Basterra G, Brunsó J, et al. Sentinel node biopsy in relation to survival in floor of the mouth carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014; 43: 269-73.
118. Hernando J, Villareal P, Álvarez-Marcos F, et al. Comparison of related complications: sentinel node biopsy versus elective neck dissection. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014; 43: 1307-1312.
119. Govers T, Hannink G, Merks M, et al. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: A diagnostic meta-analysis. *Oral Oncology* 2013; 49(8): 726-32.
120. Lin Mj, Guiney A, Iseli CE, et al. Prophylactic neck dissection in early oral tongue squamous cell carcinoma 2.1 to 4 mm depth. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 144(4): 542-8.

121. Goerkem M, Braun J, Stoeckli SJ. Evaluation of clinical and histomorphological parameters as potential predictors of occult metastases in sentinel lymph nodes of early squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:527-535.
122. Shu-Hang NG, Tzu-Chen Y, Chun-Ta L, et al. ^{18}F -FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: A Prospective study of 124 patients with histologic correlation. *J Nucl Med* 2005; 46:1136-1143.
123. Kwon SY, Kim HJ, Woo js, et al. The usefulness of cytokeratin immunohistochemistry in detection of lymph node micrometastasis in neck dissection specimens. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: 300-6.
124. Atula T, Hunter KD, Cooper LA, Shoaib T, et al. Micrometastases and isolated tumour cells in sentinel lymph nodes in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35:532-8.
125. Broglie MA, Haerla SK, Huber GF, et al. Occult metastases detected by sentinel node biopsy in patients with early oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: Impact on survival. *Head Neck* 2013; 35 (5): 660-6.
126. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg.* 1997 Sep; 226(3):271-6; discussion 276-8.
127. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Steinert H, Schmid S. Histopathological features of occult metastasis detected by sentinel lymph node biopsy in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2002; 112: 111-5.
128. Paleri V, Rees G, Arrullendran P, et al. Sentinel node biopsy in squamous cell cancer of the oral cavity and oral pharynx: a diagnostic meta-analysis. *Head Neck*, 2005; 27(9): 739-47.

129. Liu X, Bai XF, Huang SH. A diagnostic meta-analysis: sentinel lymph node biopsy for neck metastasis in patients with early oral squamous cell carcinoma. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2012; Jun; 47(6): 350-3.
130. Ross GL, Soutar DS, Gordon MD, et al. Sentinel node biopsy in head and neck cancer: preliminary results of a multicentre trial. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(7):690-6.
131. Civantos FJ, Moffat FL, Goodwin WJ. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions: contrasts between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope* 2006; 116 (Supp 3 Part 2 S109): 1-15.
132. Yamauchi K, Kogashiwa Y, Nakamura T, et al. Diagnostic evaluation of sentinel lymph node biopsy in early head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Head and Neck* 2015 Jan; 37(1):127-33.
133. Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A. Elective management of the neck in oral cavity squamous carcinoma: current concepts supported by prospective studies. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 47:5-9.
134. Shoaib T, Soutar DS, Macdonald DG, Gray HW, Ross GL. The nodal neck level of sentinel lymph nodes in mucosal head and neck cancer. *Br J Plast Surg* 2005; 58(6): 790-4.
135. Alkureishi LW, Burak Z, Alvarez JA, et al. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1915-1936.
136. Bourgeois P, Nogaret JM, Veys I, et al. How “hot” is the pathologically positive sentinel lymph node in breast cancer patients?. *Nucl Med Commun* 2003; 24:513-8.
137. Camp ER, Cendan JC, Feezor R, Lind DS, et al. The hottest sentinel lymph node is not always the positive node. *Am Surg* 2004; 70:475-8; discussion 478.

138. Liu LC, Lang JE, Jenkins T, et al. Is it necessary to harvest additional lymph nodes after resection of the most radioactive sentinel lymph node in breast cancer? *J Am Coll Surg* 2008; 207: 853-8.
139. Atula T, Shoaib T, Ross GL, et al. How many sentinel nodes should be harvested in oral squamous cell carcinoma? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265 Suppl 1: S19-23.
140. Burcia V, Costes V, Faillie JL, et al. Neck restaging with sentinel node biopsy in T1-T2N0 oral and oropharyngeal cancer: why and how? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 142(2):592-7.e1.
141. Christensen A, Bilde A, Therkildsen MH, et al. The prevalence of occult metastases in nonsentinel lymph nodes after step-serial sectioning and immunohistochemistry in cN0 oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2011; 121(2): 294-8.
142. Melkane EA, Mamelle G, Wycisk G, et al. Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: a 10-year experience. *Laryngoscope* 2012; 122:1782-8.
143. Woolgar JA. Micrometastasis in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma: incidence, histopathological features and clinical implications. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999; 37(3):181-6.
144. Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, et al. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol* 2003; 39:130-7.
145. Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, et al. Does tumor depth affect nodal upstaging in squamous cell carcinoma of the head and neck? *Laryngoscope* 2008; 118(4):629-34.
146. Kovacs AF, Stefenelli U, Seitz O, et al. Positive sentinel lymph nodes are a negative prognostic factor for survival in T1-2 oral/oropharyngeal cancer: a long-term study on 103 patients. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(2):233-9.

147. Shoaib T, Soutar DS, Mac Donald DG, et al. The accuracy of head and neck carcinoma sentinel lymph node biopsy in the clinically N0 neck. *Cancer* 2011; 91(11):2077-83.
148. Chen SL, Hoehne FM, Giuliano AE. The prognostic significance of micrometastases in breast cancer: a SEER population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3378–3384.
149. Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EV, et al. Prognostic value of lymph node micrometastases in breast cancer: A multicenter cohort study. *Ann Oncol* 2011; 18:1657-64.
150. Hansen NM, Grube B, Ye X, et al. Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4679–4684.
151. Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1365-83.

10. ANEXOS

ANEXO I: Acreditación del Proyecto de Investigación

SALAZAR FERNANDEZ, CLARA ISABEL
INVESTIGADOR

En Sevilla a 13 de enero de 2003

Se comunica que la propuesta de proyecto de investigación titulado "GANBLIO CENTINELA EN EL CANCER ORAL" que concurrió a la Convocatoria de ayudas del Programa de Promoción de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo, publicada por Orden de 21 de diciembre de 2001, BOJA 17 de enero de 2002, SE ENCUENTRA ENTRE LOS FINANCIABLES, según Resolución del Director del Instituto de Salud Carlos III de 6 de noviembre de 2002 por la que se aprueba la relación definitiva de resultados.

Se adjunta copia de Resolución de 6 de Noviembre de 2002 del Director del Instituto de Salud Carlos III para su conocimiento.

LA PRESIDENTA

Fdo: Pilar Serrano Moya



ANEXO II: Acreditación del Proyecto de Investigación



Ministerio de Sanidad y Consumo



Dirección
Instituto
de Salud
Carlos III

Vista la solicitud de subvención presentada a la convocatoria de ayudas del Programa de Promoción de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo, para la realización de proyectos de investigación en el marco del Plan Nacional de I+D 2000-2003, del Fondo de Investigación Sanitaria, convocados mediante Orden del Ministerio de Sanidad y Consumo de 21 de diciembre de 2001 (publicada en el Boletín Oficial del Estado el día 17 de enero de 2002), y analizada su solicitud de acuerdo con las normas y criterios establecidos en la mencionada convocatoria, resultó dictaminada favorablemente por la Comisión de Selección. El Director del Instituto de Salud Carlos III

RESUELVE

Conceder, con cargo a la aplicación presupuestaria 26.203.542H.781, la ayuda que se especifica

Expediente: PI020482 Fecha prevista de finalización: 6 de noviembre de 2005
Centro beneficiario: ASOCIACION SANITARIA VIRGEN MACARENA - SEVILLA
Centro receptor de la ayuda: ASOCIACION SANITARIA VIRGEN MACARENA
Investigador principal: SALAZAR FERNANDEZ, CLARA ISABEL
Título del proyecto de investigación: GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER ORAL

DISTRIBUCIÓN DE LA FINANCIACIÓN

Concepto	I anualidad	II anualidad	III anualidad
Personal	0,00	0,00	0,00
Bienes y servicios	21.000,00	0,00	0,00
Viajes y dietas	0,00	1.000,00	1.000,00
Subtotal	21.000,00	1.000,00	1.000,00
15% gastos administración	3.150,00	150,00	150,00
Total	24.150,00	1.150,00	1.150,00

En anexo a esta Resolución se indica la composición del equipo investigador.

La primera memoria anual de seguimiento deberá enviarse al Instituto de Salud Carlos III antes del día 1 de Octubre de 2003.

El incumplimiento total o parcial de los requisitos establecidos en la presente Resolución, de las normas de convocatoria, y, en general, de la legislación aplicable (Real Decreto Legislativo 1091/1988, de 23 de septiembre, por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley General Presupuestaria, y Real Decreto 2225/1993, de 17 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de procedimiento para la concesión de subvenciones públicas), dará lugar, previo el oportuno expediente de incumplimiento a la cancelación de la misma y a la obligación de reintegrar la cantidad percibida, en todo o en parte, más los intereses legales correspondientes conforme a lo dispuesto en el artículo 81.9 del texto refundido de la Ley General Presupuestaria.

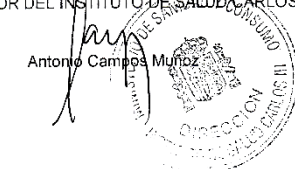
La financiación de las anualidades correspondientes al 2º y 3º año de los proyectos de investigación estará supeditada a la existencia de disponibilidad presupuestaria y a la autorización de la correspondiente modificación de los porcentajes señalados en el apartado 3 de artículo 61 de la Ley General Presupuestaria.

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, se podrá interponer potestativamente recurso de reposición ante esta Dirección en el plazo de un mes, a contar desde el día siguiente a su notificación, de conformidad con lo establecido en el artículo 116 de la Ley 4/1999, de modificación de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o bien recurso contencioso-administrativo, en los términos previstos en la Ley reguladora de dicha Jurisdicción. En el caso de ejercitar el recurso de reposición, no se podrá interponer recurso contencioso administrativo hasta que sea resuelto expresamente o se haya producido la desestimación presunta del recurso de reposición interpuesto (punto 2 del artículo 116 de la Ley 4/1999, de modificación de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común).

Madrid, 6 de noviembre de 2002.

EL DIRECTOR DEL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Antonio Campos Muñoz



Sinesio Delgado, 6
28029 Madrid
Teléfono

Teléfonos 91 387 78 33 / 34
Fax 91 387 78 32
e-mail: direccion@isccc.es

ANEXO III: Acreditación del Proyecto de Investigación

EXPEDIENTE: PI020482

Investigador Ppal.: SALAZAR FERNANDEZ, CLARA ISABEL

Proyecto:
GANGLIO CENTINELA EN EL CANCER ORAL

Duración (años): 3

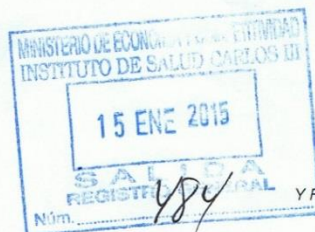
Becarios:

Técnicos: *Licenciados:*

EQUIPO INVESTIGADOR	CATEGORIA
GALLANA ALVARES, SILVIA	CO
CAMBILL MOLINA, TERESA	CO
TORRES GOMEZ, FRANCISCO JAVIER	CO
PEREZ SANCHEZ, JUAN MANUEL	CO
PONCE HERRERA, CRISTINA	CO
BORREGO LUQUE, ALICIA	CO
IBAÑEZ MARTINEZ, JOSE	CO
DELGADO SANCHEZ, MARIA	CO
ROLLON MAYORDOMO, ANGEL	CO
MAYORGA JIMENEZ, FRANCISCO	CO
POLO PADILLO, JUAN	CO
AVELLA VECINO, JAVIER	CO



ANEXO IV: Acreditación del Proyecto de Investigación



SUBDIRECCIÓN GENERAL DE EVALUACIÓN Y FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN

JESÚS FERNÁNDEZ CRESPO. SUBDIRECTOR GENERAL DE EVALUACIÓN Y FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN.

CERTIFICA

Que según los antecedentes que obran en poder de esta Subdirección General Dña. SILVIA GALLANA ALVARES, ha participado como investigadora en los Proyectos de Investigación en Salud siguientes:

Nº de Expte. : 02/0482 como Colaboradora
 Título del Proyecto: "GANGLIO CENTINELA EN EL CANCER ORAL"
 Duración: 3 años.
 Investigador Principal: SALAZAR FERNANDEZ, CLARA ISABEL.

Y para que así conste, a petición de la interesada, se expide el presente certificado en Madrid a. 13 de enero de 2015

Fdo.: Jesús Fernández Crespo
 (S.G. EVALUACIÓN Y FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN)



ANEXO V: Consentimiento informado

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

CENTRO SANITARIO HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA	UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE CIRUGÍA MAXILOFACIAL
--	--

1. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA (*) BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER ORAL Y OROFARÍNGEO.

Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla.

Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.

Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.

(*) Indicar el nombre del procedimiento/intervención a realizar; si es posible, además del nombre técnico que siempre debe figurar, puede tratar de expresarlo con un nombre más sencillo.

1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:

EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:

La intervención a la que usted va a someterse consiste en la extirpación y análisis del ganglio centinela. Se llama así porque es el primer ganglio o ganglios al que llegan las células tumorales del cáncer oral y orofaríngeo.

El análisis de este ganglio permite al cirujano determinar si las células tumorales del tumor primario han alcanzado los ganglios de la región de drenaje linfático, el cuello. Eso ayuda a decidir el tratamiento postoperatorio más adecuado.

CÓMO SE REALIZA:

Para realizar esta intervención es precisa la administración de una sustancia radiactiva, mediante una inyección en la zona de la cavidad oral alrededor del tumor. Asimismo, de modo suplementario, se puede administrar también un colorante (azul de metileno), que tiñe de azul la zona de inyección y la ruta del drenaje linfático, hasta llegar al ganglio centinela. Ambas sustancias nos ayudarán a localizar con exactitud dónde está el ganglio para proceder a su extirpación.

Una vez extirpado se procede al análisis del ganglio, bien durante la operación (estudio intraoperatorio) o después.

Si en el ganglio analizado no se encuentran células tumorales (metástasis), o sea, que el tumor no lo afecta, hay una alta probabilidad de que el cáncer no haya llegado tampoco al resto de los ganglios. En tales casos no sería necesaria la extirpación del resto de los ganglios del cuello.

En el caso de que el ganglio centinela se vea afectado por células tumorales, el procedimiento continuará con la extirpación de todos los ganglios del cuello.

En algunas ocasiones no es posible realizar el procedimiento de búsqueda del ganglio o, aunque se haga, no se es capaz de localizarlo. En tal situación se decidirá de forma individual para cada paciente la necesidad de cirugía complementaria o no.

Cabe la posibilidad de que durante la cirugía haya que realizar modificaciones del procedimiento para proporcionarle el tratamiento más adecuado a su caso.

Esta intervención requiere anestesia de cuyo tipo y riesgos le informará el anestesiólogo.

001
530

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:

El azul de metileno se elimina mediante la orina, por lo que esto puede teñir de verde-azul la orina durante las primeras 24-48 horas, sin que esto tenga significación patológica.

EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:

Esta intervención permite una actuación menos invasiva, con menor tasa de complicaciones, menor dolor y menor estancia hospitalaria. Al mismo tiempo el procedimiento tiene mayor o igual capacidad que otros procedimientos para determinar la diseminación del tumor y su pronóstico. Esto último es muy importante para determinar el mejor tratamiento que debería recibir. Además se evitarán las complicaciones asociadas a la linfadenectomía cervical, como dolor y dificultad en la movilización del hombro, infección, comunicación oro-cervical, etc...

OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO:

Realizar sólo la exéresis (extirpación) de la lesión primaria – tumor en cavidad oral o en orofaringe. Realizar la linfadenectomía completa, es decir extirpar todos los ganglios del cuello, sin determinar su afectación previamente.

En su caso:

QUÉ RIESGOS TIENE:

Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.

- **LOS MÁS FRECUENTES:**
 - Cicatrización cutánea: quedarán cicatrices en la región intervenida, que presentarán un trayecto variable según el diseño de la incisión quirúrgica. Las cicatrices pueden ser en algunos casos inestéticas, retráctiles o de color diferente al de la piel circundante. Pueden necesitarse tratamientos adicionales para tratar la cicatrización anormal incluyendo cirugía.
 - Infección, sangrado o alteraciones de la cicatrización de la herida quirúrgica.
 - Seroma o edema linfático: es relativamente frecuente, puede necesitar drenar el líquido acumulado.
 - Déficits sensitivos: pueden presentarse pérdidas temporales o permanentes de la sensibilidad en las zonas próximas a la intervención.
 - Dolor: puede aparecer dolor crónico por el atrapamiento de nervios en el tejido cicatricial, pero es muy poco frecuente.
 - Flebitis: la inflamación de las paredes de las venas es posible pero muy poco frecuente
 - Edema: la hinchazón transitoria de las zonas intervenidas es relativamente frecuente.
- **LOS MÁS GRAVES:**
 - Hemorragia: es posible, aunque infrecuente, sufrir una hemorragia durante o después de la cirugía. Si fuera de un vaso sanguíneo de gran calibre puede ser de mucha gravedad, poniendo en peligro la vida del paciente. Sería necesario cohibir el sangrado mediante un tratamiento quirúrgico de urgencia, y/o transfusión sanguínea.
 - Infección: podría ser necesario tratamiento antibiótico y cirugía adicional.
 - Dehiscencia (apertura) de la herida: por tensión de los bordes, necrosis o infección puede darse una dehiscencia que podría necesitar una nueva intervención.
 - Necrosis de los colgajos: los tejidos utilizados para el cierre de la herida quirúrgica pueden perderse por falta de riego o infección, necesitando nuevas intervenciones.

JUNTA DE ANDALUCÍA**CONSEJERÍA DE SALUD**

- Posibilidad de lesión de nervios de la zona intervenida.
- Edema crónico facial por bloqueo linfático en grado variable.
- Reproducción de la enfermedad: a pesar de la intervención la enfermedad puede volver a aparecer a nivel local o en otras zonas.

- LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD:

SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:

No existen contraindicaciones absolutas para esta intervención. En caso de descompensación de determinadas enfermedades, tales como diabetes, enfermedades cardiopulmonares, hipertensión arterial, anemias, etc, esta intervención podría estar desaconsejada. En cualquier caso, las enfermedades asociadas y la situación clínica del paciente componen el denominado riesgo quirúrgico, que ha de ser evaluado por los facultativos y asumido por el paciente.

Las personas fumadoras tienen más posibilidades de tener problemas de cicatrización o de pérdida de los colgajos por falta de riego.

OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional):**OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:**

- A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.

- A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usaran directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.

- También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o videos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.

1.2 IMÁGENES EXPLICATIVAS:

(En este espacio podrán insertarse con carácter opcional imágenes explicativas, esquemas anatómicos, pictogramas etc. que faciliten y permitan explicar de manera más sencilla la información al paciente.)

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

CENTRO SANITARIO HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA	UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE CIRUGÍA MAXILOFACIAL
--	--

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA (*) BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER ORAL Y OROFARÍNGEO.

(En el caso de INCAPACIDAD DEL/DE LA PACIENTE será necesario el consentimiento del/de la representante legal)

(En el caso del MENOR DE EDAD, cuando se considere que carece de madurez suficiente, el consentimiento lo darán sus representantes legales, aunque el menor siempre será informado de acuerdo a su grado de entendimiento y, si tiene más de 12 años, se escuchará su opinión. Si el paciente está emancipado o tiene 16 años cumplidos será él quien otorgue el consentimiento. Sin embargo, en caso de actuación de grave riesgo, según el criterio del facultativo, los representantes legales también serán informados y su opinión será tenida en cuenta para la decisión.)

2.1 DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE LEGAL (si es necesario)

APELLIDOS Y NOMBRE, DEL PACIENTE	DNI / NIE
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL/DE LA REPRESENTANTE LEGAL	DNI / NIE

2.2 PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO

APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA

2.3 CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña

manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.

___SI ___NO Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud, que pudieran surgir en el curso de la intervención.

___SI ___NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco.

___SI ___NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.

___SI ___NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico. (NOTA: Márquese con una cruz.)

En a de de

001
530

EL/LA PACIENTE

Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

Fdo.:

Fdo.:

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

CENTRO SANITARIO HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA	UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE CIRUGÍA MAXILOFACIAL
---	--

2.4 RECHAZO DE LA INTERVENCIÓN

Yo, D/Dña. _____, no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE _____ Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL _____

Fdo.: _____ Fdo.: _____

2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña. _____, de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE _____ Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL _____

Fdo.: _____ Fdo.: _____

ANEXO VI: Informe Comité de Ética

Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

CERTIFICA

Que en Enero del 2002, la Comisión de Ética e Investigación Sanitaria del H.U. Virgen Macarena, evaluó el estudio:

Título: "Ganglio centinela en el cáncer oral."

Código Promotor: PI02-0482

Promotor: Investigador

La Comisión de Ética e Investigación Sanitaria emitió un **dictamen FAVORABLE**, para que el estudio fuera llevado a cabo por la **Dra. Clara I. Salazar Fernández** en el Servicio de Cirugía Maxilofacial.

Lo que firmo en Sevilla, a 24 de septiembre de 2015

Fdo:

NOMBRE
SANCHEZ
MARGALET
VICTOR MANUEL
NIF 28691159Q

Firmado digitalmente por
NOMBRE SANCHEZ MARGALET
VICTOR MANUEL - NIF 28691159Q
Nombre de reconocimiento (DN):
c=es, o=FNMT, ou=fnmt clase 2
ca, ou=703002447, cn=NOMBRE
SANCHEZ MARGALET VICTOR
MANUEL - NIF 28691159Q
Fecha: 2015.09.24 10:25:04 +02'00'

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

ANEXO VII: Acreditaciones curriculares**ACREDITACIONES CURRICULARES PRELIMINARES****Comunicaciones a Congresos**

1. Gallana S, Salazar CI, Pérez Sánchez A, Campbill T, Torres FJ, Ibáñez J. El Ganglio Centinela en el Cáncer Oral (N0). XVII Congreso Nacional de Cirugía Oral y Maxilofacial. Sevilla. Mayo 2003.
2. Salazar C, Gallana S, Díaz-Delgado M, Hernández-Amate A, Campbill T, Herce J. Diagnostic Efficacy of Sentinel Node Biopsy in oral Squamous Cell Carcinoma. XVII Congreso de la Asociación Europea de Cirugía Craneo-Maxilofacial. Tours (Francia). Septiembre 2004.
3. Gallana S, Salazar CI, Pérez Sánchez A, Díaz M, Ibáñez J, Campbill T. Eficacia Diagnóstica del Ganglio Centinela en el Cáncer Oral. XVIII Congreso Nacional de Cirugía Oral y Maxilofacial. La Coruña. Mayo 2005.
4. Gallana S, Salazar CI, Pérez Sánchez A, Del Rosario R, Creo T, Pérez Sánchez JM. Factores Pronósticos en el Cáncer Oral, Utilidad del Ganglio Centinela. XVIII Congreso Nacional de Cirugía Oral y Maxilofacial. La Coruña. Mayo 2005.
5. Gallana S, Salazar C, Herce J, Díaz M. Metastasis of papillary carcinoma and squamous cell carcinoma in a cervical sentinel node. XVIII Congreso de la Asociación Europea de Cirugía Craneo-Maxilofacial. Barcelona. Septiembre 2006.
6. Salazar C, Gallana S, Díaz-Delgado M, Hernández-Amate A, Campbill T, Herce J. Diagnostic Efficacy of Sentinel Node Biopsy in oral Squamous Cell Carcinoma. XIX Congreso de la Asociación Europea de Cirugía Craneo-Maxilofacial. Bolonia (Italia). Septiembre 2008.
7. Salazar-Fernández C.I, Gallana-Álvarez S, Pereira-Gallardo S, De la Riva P. Diagnostic Efficacy of Sentinel Node Biopsy in oral Squamous Cell Carcinoma: 78 Cases. XX Congreso de la Asociación Europea de Cirugía Craneo-Maxilofacial. Brujas (Bélgica). 14 al 17 de septiembre de 2010.

Artículos publicados en revistas científicas

8. Salazar Fernández C.I, Gallana Álvarez S, Pérez Sánchez A, Torres J., Rollón A, Mayorga F, Del Rosario R, Pérez Sánchez J.M. "Estudio preliminar del ganglio centinela en el cáncer oral: a propósito de 12 casos". Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac 2004; 26:155-163.





AACOMF



La Asociación Andaluza de Cirugía Oral y MáxiloFacial certifica que la Comunicación Oral titulada:

**BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CAVIDAD ORAL y
OROFARINGE: IMPACTO DE LAS MICROMETASTASIS EN LA DECISIÓN DE LA DISECCIÓN CERVICAL**

De los autores:

GALLANA ALVAREZ, S. SALAZAR-FERNANDEZ, CI. JULIA MARTINEZ, M. DE LA RIVA, P. BORREGO LUQUE A, ROLLÓN MAYORDOMO, A.

Le ha sido concedida el ACCESIT al Premio De Investigación Álvaro García Perla, durante el XIII Congreso de la AACOMF, celebrado en Almería los días 13 y 14 de marzo de 2015



Yolanda Herrero Basilio
Presidente del Comité Científico



Álvaro García Perla
Secretario de la AACOMF



Fernando Espín Gálvez
Presidente del Comité Organizador

Sentinel Lymph Node Biopsy in Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Statistical Validation and Impact of Micrometastasis Involvement on the Neck Dissection Decision

Clara Isabel Salazar-Fernandez, MD, DDS, PhD,* Silvia Gallana-Alvarez, DDS, PhD,†
Sofía Pereyra, PhD,‡ Teresa Cambill, PhD,§ Pedro Infante-Cossio, MD, DDS, PhD,||
and Javier Herce-Lopez, MD, PhD¶

Purpose: To evaluate the effectiveness of sentinel lymph node biopsy (SLNB) as an optimal staging method in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma (OOSCC) and the impact of the extent of SLN involvement on the decision for neck dissection (ND).

Materials and Methods: A prospective cohort study was performed in 96 consecutive patients with stage T1 to T4N0M0 OOSCC (mean follow-up, 62.9 months). SLN localization was determined using cervical lymphoscintigraphy and single-photon emission computed tomography. Patients underwent SLNB examination and ND. The ND specimen was investigated by hematoxylin and eosin (H&E) staining and the SLNs were investigated using H&E staining and step-serial sectioning and cytokeratin antibodies AE1 and AE3. The statistical study calculated the sensitivity and negative predictive value (NPV). The sample size of 96 patients was calculated for a 95% confidence interval with an accuracy of $\pm 2\%$ and an estimated a priori sensitivity of 99% compared with the benchmark. The impact of extent of SLN involvement on the decision for ND was analyzed by χ^2 test. A logistic regression model was used to assess the association of predictor variables with SLN involvement and neck disease.

Results: The diagnostic accuracy, sensitivity, NPV, and negative likelihood ratio were 95%, 88%, 94%, and 0.06. The statistical comparison between the extent of metastatic involvement of the SLN and neck disease was important for SLN macrometastasis (odds ratio = 11.9), but not for SLN micrometastasis (odds ratio = 0.93).

Conclusions: SLNB examination is an excellent staging method in OOSCC. The present data indicate a very small risk of additional lymph node metastasis with SLN micrometastasis.

© 2015 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

J Oral Maxillofac Surg 73:1403-1409, 2015

The incidence of occult metastasis in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma (OOSCC) ranges from 20 to 60%. Cervical lymph node involvement is

a major prognostic factor in decreasing the survival rate to 50%.^{1,2} Elective neck dissection (END) is effective in only 30% of patients with occult positive

*Staff Surgeon, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Virgen Macarena University Hospital, Seville, Spain.

†Staff Surgeon, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Virgen Macarena University Hospital, Seville, Spain.

‡Medical Staff, Department of Pathology, Virgen Macarena University Hospital, Seville, Spain.

§Medical Staff, Department of Nuclear Medicine, Virgen Macarena University Hospital, Seville, Spain.

||Professor and Staff Surgeon, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Virgen del Rocío University Hospital, Seville, Spain.

¶Staff Surgeon, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Virgen Macarena University Hospital, Seville, Spain.

Address correspondence and reprint requests to Dr Salazar-Fernandez: Plaza Vicente Aleixandre n° 2-5° B, 41013 Seville, Spain; e-mail: clarasalazarf@gmail.com

Received August 9 2014

Accepted January 25 2015

© 2015 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

0278-2391/15/00105-6

<http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2015.01.033>

cervical nodes, whereas the remaining 70% are overtreated. Moreover, this technique involves high morbidity and high resource consumption. Modern imaging techniques allow accurate detection of pathologic cervical nodes, but their resolution does not allow detection of subcentimeter or microscopic metastatic nodes.^{3,4} Therefore, sentinel lymph node biopsy (SLNB) examination could resolve such problems and help decide whether ND is indicated in patients with OOSCC without clinical cervical metastasis. The aim of this technique is to detect occult nodal metastasis and spare the patient an ND, which, until recently, was the only means of neck staging. Compared with END, SLNB examination provides a more accurate assessment of a smaller number of lymph nodes by step-serial sectioning and routine application of immunohistochemistry (IHC). In addition, SLNB examination provides an assessment of the individual lymphatic drainage pattern, thus compensating for potential variability in the complexity of neck anatomy. The purpose of this article is to describe the effectiveness of SLNB examination as an optimal method for the accurate detection of pathologic cervical nodes in OOSCC and to help decide which patients would benefit from ND (working hypothesis) in a large sample and consecutive single-institution study. The specific aims of this study were to 1) validate the SLNB technique in TN0 OOSCC from a statistically correct sample size and 2) analyze the impact of extent of SLN involvement on the decision for ND.

Materials and Methods

The authors designed and implemented a prospective cohort study of 96 consecutive patients with TN0 OOSCC (according to Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology guidelines). The study was conducted at the Oral and Maxillofacial Surgery Unit of the Virgen Macarena University Hospital (Seville, Spain) from January 1, 2002 to September 30, 2013. This study followed the Declaration of Helsinki on medical protocol. The study was approved by the ethics committee of this hospital and written informed consent was obtained from all patients. The study population was composed of patients presenting the following inclusion criteria: histologically proved, previously untreated OOSCC (no lip), any T and N0 stage according to the Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and American Joint Committee on Cancer (clinical evaluation and computed tomogram). Eighteen hours before surgery, patients underwent submucosal peritumoral injections of technetium-99m nano-colloid at a total dosage of 84 MBq followed by cervical dynamic and static lymphoscintigraphy and single-photon emission

computed tomography to locate the SLNs (assessed by 2 professionals from the nuclear medicine department of the hospital). The location of the SLN was marked on a patient's skin. In the operating room, the primary lesion was removed before ND. SLNs were located by a hand-held γ -probe detector and confirmed by a portable γ -camera (Sentinella, Oncovision, Valencia, Spain) and were removed independently of the systematic functional ND specimen (gold standard, levels I to V). The activity of the SLN had to be at least 10% of the activity of the tumor and the activity of the SLN bed had to be lower than 5%.

The different anatomic samples were sent independently for histologic study, which were judged independently by 2 professionals (professionals are different specialists to the professionals mentioned earlier) in a blinded manner. Lymph nodes of the specimen (non-SLNs) were investigated in a traditional manner by hematoxylin and eosin (H&E) staining. The SLNs were fixed in 10% neutral buffered formalin and after fixation were bisected through the hilum, if it was identified, or through the long axis of the node. If the thickness of the halves was greater than 2.5 mm, the slices were sectioned further to provide additional 2.5-mm-thick blocks. Two histologic sections were taken from each 2.5-mm slice, one to prepare for H&E staining and the other for cytokeratin antibodies AE1 and AE3; the remaining sections were reserved for further evaluation if needed. Extensive histopathologic workup of all SLNs was performed according to a standardized protocol⁵ and occult metastasis was classified as isolated tumor cells (ITCs; small clusters of cells with a largest dimension ≤ 0.2 mm located within the lymph node sinuses, having no contact with the sinus wall, no extravasation, no stromal reaction, and no evidence of proliferation), micrometastasis (focus of tumor, >0.2 and <2 mm), or macrometastasis (focus of tumor, ≥ 2 mm) according to the definitions in the UICC TNM Classification of Malignant Tumors (edition 6). Tumor characteristics were examined to assess their relation with the SLN and neck involvement: tumor location; tumor size; depth of invasion (measured from the surface of the tumor to its point of farthest penetration into the underlying tissue by an ocular micrometer); tumor differentiation; and degree of nuclear pleomorphism (slight, uniform in size; moderate, moderate variation in size and shape; abundant, marked pleomorphism and anaplasia); number of mitoses per 10 high-power fields (slight, 0 to 5; moderate, 6 to 10; abundant, >10); and tumor lymphoplasmacytic infiltration (graded as "marked" or "non-marked," with marked inflammation defined as a notable chronic inflammatory infiltrate located at the interface of the tumor and the underlying stroma).

Patients showing nodal metastasis or extracapsular spreads, nodal disease in levels IV or V, pT3 or pT4,

a close (<5 mm) or positive surgical margin, perineural invasion, or vascular embolism received postoperative radiotherapy with or without chemotherapy. Patients were followed by a clinical examination that was performed every month during the first year, every 2 months during the second year, every 3 months during the third year, and every 6 months thereafter. Recurrences were always confirmed by computed tomography and proved histologically.

STATISTICAL ANALYSIS

Descriptive statistics included frequency tables, means, and dispersion measurements. A validation study of SLNB examination was performed for sensitivity, negative predictive value (NPV), and likelihood ratios. To this end, the sample size was calculated at 96 patients for a confidence interval (CI) of 95% with an accuracy of $\pm 2\%$ and an estimated a priori sensitivity of 99% compared with the benchmark. The Student *t* test was applied for quantitative variables, and the χ^2 test (or the Fisher test when expected frequencies were <5) was used for qualitative variables. A logistic regression model was used to assess the association of tumor variables with SLN involvement and neck disease. A 2-sided *P* value less than or equal to .05 was considered statistically significant. Interobserver diagnosis concordance was evaluated by simple percentage of agreement. The database was computerized and analyzed using SPSS 20.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL).

Results

A prospective cohort study was performed of 96 consecutive patients with TNO OOSCC from January 1, 2002 to September 30, 2013, with a mean follow-up of 62.9 months (11 to 139 months). Men constituted 83% of the sample and the male-to-female ratio was 80:16 (5:1). The mean patient age was 59 years (range, 30 to 82 yr). The most common tumor locations were the tongue (44%; 43 cases) and the floor of the mouth (32%; 31 cases). Eighty-two percent of patients (80 cases) had stage T1 to T2 (Table 1). In all cases, the SLNs were located and ND was performed. Nineteen percent of tumors (18 cases) were located in the midline with bilateral SLNs (bilateral ND) and 28 cases presented with lateralized tumors, with bilateral SLNs. These cases were treated with ipsilateral ND and contralateral adenectomy. Therapeutic ND was performed within 15 days if a patient had metastatic contralateral SLN. Adjuvant treatment was indicated in 34 cases (35.4%).

VALIDATION OF SLNB TECHNIQUE

The SLN location rate in neck lymphoscintigraphy was 99% because 1 of 97 cases presented a null neck lymphoscintigraphy. The SLN location rate during sur-

Table 1. PATIENT CHARACTERISTICS WITH ORAL AND OROPHARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA (N = 96)

Tumor location, n (%)	
Tongue	43 (44.7)
Floor of mouth	31 (32.2)
Gingiva	4 (4.1)
Retromolar trigone	10 (10.4)
Posterior tongue	4 (4.1)
Pharyngeal fold	3 (3.1)
Buccal mucosa	1 (1.0)
Tumor size (T), n (%)	
T1	48 (50)
T2	32 (33.3)
T3	8 (8.3)
T4	8 (8.3)
Depth of tumor invasion (mm), mean (range)	
SLN ⁺ /ND ⁺	10.1 (4-30)/16.8 (8-30)
SLN ⁻ /ND ⁻	7.3 (1-20)/7.9 (1-18)
Tumor differentiation, n (%)	
Poor	10 (10.4)
Moderate	22 (22.9)
Well differentiated	64 (66.6)
Nuclear pleomorphism, n (%)	
Slight	19 (19.7)
Moderate	56 (58.3)
Abundant	19 (19.7)
Lost data	2 (2.08)
Mitoses per 10 high-power fields, n (%)	
Slight	21 (21.8)
Moderate	30 (31.2)
Abundant	44 (45.8)
Lost data	1 (1.04)
Lymphoplasmacytic infiltrate, n (%)	
Marked	58 (60.4)
Non-marked	30 (31.2)
Lost data	8 (8.3)
SLN involvement, n (%)	
Negative (4 false negatives)	66 (68.7)
ITC micrometastasis	6 (6.2)
Macrometastasis	24 (25)

Abbreviations: ITC, isolated tumor cell; ND, neck dissection; SLN, sentinel lymph node.

Salazar-Fernandez et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in SCC. *J Oral Maxillofac Surg* 2015.

gery was 100%. Forty-six cases (48%) were bilateral. The median number of SLNs removed was 2.81. The pretest probability was 31% (30 of 96 patients had disease in the neck according to H&E staining). The post-test probability was 35% (34 of 96). Thirty cases had neck disease according to the usual H&E staining and 4 cases had negative SLNs with H&E staining and positive SLNs with IHC (11%). Therefore, the sensitivity of the SLNB examination improved by 11% with IHC techniques compared with the standard technique of H&E. Thirty-five percent of patients

1406

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN SCC

were at a more advanced tumor stage and 62 patients (65%) were overtreated when they underwent ND. Treating the patients with bilateral ND in midline tumors in the present cohort would have led to an over-treatment in 15 of 18 patients (83%). Of 34 patients who had disease in the neck, 21 (61%) had metastasis only in the SLNs, 9 had positive SLN and positive ND findings (26%), and 4 (11%) had negative SLN and positive ND findings (false-negative findings; 2 patients had T1 tumors and the other 2 had T2 tumors; Fig 1). Twenty-three cases had only 1 positive SLN, and 7 cases had more than 1 positive SLN. The diagnostic accuracy of the SLNB examination was 95% (92 of 96) and the internal validity of the test measured by sensitivity and false-negative results was 88 and 11% (4 patients). The safety of the technique expressed by an NPV was 94%. The accuracy of the SLNB examination expressed by a negative likelihood ratio equal to 0.06 indicated that SLNB examination was a very conclusive technique. Thirty-one cases (24.2%) presented step jump (this condition is considered when SLNs are located in levels III, IV or V). Concordance between lymphoscintigraphy and surgery on the level of the SLN location was 91% because in 9% of patients the SLNs were located at a level close to the level referenced by lymphoscintigraphy. The interobserver diagnostic concordance for the histologic study was 96%.

ANALYSIS OF IMPACT OF EXTENT OF SLN INVOLVEMENT ON DECISION FOR ND

The impact of ITC micrometastasis versus macrometastasis in the involvement of SLNs on the decision for ND was that of the 21 patients who had positive SLN and negative ND findings, 6 presented ITC micrometastasis involvement (2 with ITC, 4 with micrometastasis) and 15 presented macrometastasis. Of the 9 patients

who developed positive SLN and positive ND findings, the SLNs presented macrometastasis in all cases (Fig 1). The statistical comparison between the degree of metastatic involvement of SLN in neck disease was significant for SLN macrometastasis (odds ratio = 11.9; 95% CI, 3.19-24.6; $P = .000$ by Fisher test), but not for SLN micrometastasis (odds ratio = 0.93; 95% CI, 0.88-0.99; $P = 1.000$ by Fisher test; Table 2). Binary logistic regression analysis showed the significance of SLN macrometastasis on neck disease (odds ratio = 2.8; $P = .001$; Table 3).

Of 62 cases (65%) with negative SLN and negative ND findings, only 1 showed regional recurrence during follow-up. Of the group of 34 patients who had neck diseases, 7 patients had regional recurrence during follow-up, and the SLNs presented macrometastasis in all cases (Fig 1). A correlation was found between regional recurrence and extent of metastasis in the SLN ($\chi^2 = 17.65$; $P = .001$). Also, statistical significance was found when comparing regional recurrence with macrometastatic SLN involvement ($\chi^2 = 20.94$; $P = .02$).

Discussion

VALIDATION OF SLNB TECHNIQUE

The presence of lymph node metastasis is considered the most important single adverse prognostic factor in head and neck cancer. Although the SLNB methodology has been well known for more than 10 years and many prospective studies have been published,⁶⁻¹⁶ it has not been accepted worldwide for head and neck SCC, where it is still considered investigational. The feasibility and validity of SLNB examination is reflected mainly by the high rate of detection of positive SLNs and low rate of false-negative results. This study yielded a diagnostic accuracy of 95%, a sensitivity of 88%, an NPV of 94%, and a negative likelihood ratio equal to 0.06, indicating that SLNB examination is a very conclusive diagnostic method. There are currently 2 multicenter studies^{7,8} and 5 meta-analyses⁹⁻¹³ in the published literature reporting similar results to the present study, but all those works studied patients with T1 to T2N0 OOSCC and used a very heterogeneous gold standard (different types of ND or time of follow-up). In the current literature, there are no published studies with a correct methodology in which the sample size is statistically calculated and uses ND (levels I to V) as the gold standard. Moreover, there are no studies conducted by a single institution with a large sample of patients and any tumor size in which SLNB examination is always performed by the same surgeon and a histologic study is performed by 2 doctors in a blinded manner. In the present study, the authors followed a rigorous methodology in the largest sample of patients treated by a single institution and

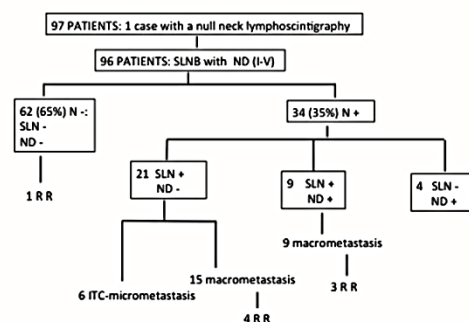


FIGURE 1. Diagram of prospective cohort study. ITCs, isolated tumor cells; ND, neck dissection; R R, regional recurrence; SNL, sentinel lymph node; SNLB, sentinel lymph node biopsy.

Salazar-Fernandez et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in SCC. *J Oral Maxillofac Surg* 2015.

Table 2. IMPACT OF TUMOR CHARACTERISTICS OF METASTATIC SENTINEL LYMPH NODE AND ON NECK DISEASE: UNIVARIATE ANALYSIS

	SLN		ND	
	χ^2 or Student <i>t</i> Test	<i>P</i> Value	χ^2 or Student <i>t</i> Test	<i>P</i> Value
Tumor location	9.94	.945	11.89	.036
Tumor size (T)	7.25	.298	2.82	.420
Depth of invasion	2.45	.295	5.76	.001
Tumor differentiation	2.90	.574	2.63	.269
Nuclear pleomorphism	2.88	.823	13.69	.003
Mitoses per 10 high-power fields	11.77	.050	7.62	.050
Lymphoplasmacytic infiltrate	5.28	.260	9.07	.169
Size of metastasis in SLN			15.77	.000
ITC micrometastasis				1.000
Macrometastasis				.000

Abbreviations: ITC, isolated tumor cell; ND, neck dissection; SLN, sentinel lymph node.

Salazar-Fernandez et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in SCC. J Oral Maxillofac Surg 2015.

reported other values such as pre- and post-probability test results, diagnostic accuracy and likelihood ratio of the technique, and interobserver diagnostic concordance in the histologic study. Moreover, there is a debate regarding the sizes of primary tumors and stages that could be eligible; currently, the general consensus is restricted to T1 and T2 OOSCC.⁶⁻¹⁷ The justification for this is that patients with T3 to T4N0 SCC would have a greater probability of neck metastasis and therefore a larger number of false-negative results. However, in the present study, the authors applied the SLNB examination to all tumor sizes and only 4 patients had false-negative results for stages T1 and T2. Therefore, the authors believe that SLNB examination can be applied to any tumor size and it would be contraindicated only for T3 to T4N0, which requires microvascular-free tissue transfer, because performing a subsequent therapeutic ND can damage the flap. One limitation of the present study and most previous studies is that the presence of ITC micrometastasis in the non-SLNs is not truly known,¹⁸ partly because a different method of pathologic processing was per-

formed on the non-SLNs harvested during ND and no IHC was performed. However, there is recent evidence to suggest that this might be of limited importance.^{19,20}

ANALYSIS OF IMPACT OF EXTENT OF SLN INVOLVEMENT ON DECISION FOR ND

It remains debatable whether patients with ITC micrometastasis in their SLNs have a similar risk of other metastases in neck nodes as patients with a larger metastasis. Thus, controversy arises as to whether further treatment (ND or irradiation) should be offered after detection of ITC micrometastases. The few published reports have focused on the prognosis of positive SLNs on neck disease and survival. To the authors' knowledge, this is one of the few studies analyzing the impact of extent of SLN involvement on the decision for ND. This article has reported the risk of neck disease when the SLN containing macrometastasis was 11.9 times greater than when the SLN was negative ($P = .000$) and the risk of neck disease when the SLN presenting

Table 3. BINARY LOGISTIC REGRESSION MODEL: IMPACT OF TUMOR CHARACTERISTICS ON NECK DISEASE

Variables	B	ET	<i>P</i> Value	Exp(B)	95% CI
Macrometastasis in SLN	1.036	0.312	.001	2.817	1.528-5.194
Depth of invasion	0.232	0.123	.059	1.261	0.991-1.605
Mitoses per 10 high-power fields	1.961	1.156	.090	7.109	0.737-10.895
Nuclear pleomorphism	1.739	1.126	.122	0.176	0.019-1.895

Abbreviations: CI, confidence interval; ET, standard error.

Salazar-Fernandez et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in SCC. J Oral Maxillofac Surg 2015.

with ITC micrometastasis was 0.93 times greater than when the SLN was negative. These data were confirmed by binary logistic regression. During follow-up, 8 patients had regional recurrence, and 7 of these patients had SLN macrometastasis. A correlation was found between regional recurrence and SLN macrometastasis ($P = .020$), but no statistical difference was found between regional recurrence and ITC micrometastasis in the SLN. Therefore, the risk of neck disease was very high when SLNs contained macrometastasis and very low when they contained micrometastasis. Broglie et al²¹ analyzed the impact of different extents of metastatic SLN on locoregional control and survival. They concluded that ITC micrometastasis has an impact on tumor control and survival, but they did not establish a statistical association of non-SLN metastatic involvement with the extent of SLN metastasis or between regional recurrence and the extent of SLN metastasis. Atula et al²² concluded that patients with SLN micrometastasis showed considerably more additional metastasis in the subsequent ND specimen than patients with ITCs only. In addition, they presented a larger percentage of neck disease in patients with SLN micrometastasis than in patients with SLN macrometastasis. The authors believe this is due to their definition of SLN micrometastasis (tumor deposit, <3.0 mm in diameter). Melkane et al²³ concluded, with no statistical basis, that micrometastasis should be considered as important as macrometastasis and therefore should warrant a complete ND. They did not clearly state that these patients had more metastasis in non-SLNs because the ND was not performed in all these patients. In addition, they did not establish a clear relation between SLN micrometastasis and regional recurrence. Woolgar et al²⁴⁻²⁶ reported that the size of the largest metastatic deposit correlated statistically with survival and that the outcome of patients with micrometastasis was similar to that of patients with pN0 necks. Shoaib et al²⁷ reported a low risk of metastatic spread of micrometastasis or ITCs, as in the present results.

1. SLNB examination for OOSCC is a valid diagnostic technique to correctly stage cervical metastasis and to decide about neck treatment.
2. The indication for the technique in patients with T3 to T4 tumors is not contraindicated per se, but because of the possible failure of microsurgical reconstruction when ND is indicated.
3. Although the present study has some limitations, such as a small sample of patients with ITC micrometastasis in the SLN or the traditional method of non-SLNs analysis of the ND (H&E), ND is always indicated when SLN involvement is macrometastatic. Watchful waiting might be warranted in

ITC micrometastasis, although a small risk of metastasis in non-SLNs could exist.

References

1. Kuriakose MA, Trivedi NP: Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 17:100, 2009
2. Stoeckli SJ, Alkureishi LWT, Ross GL: Sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 266:787, 2009
3. Nieuwenhuis EJ, Castelijns JA, Pijpers R, et al: Wait-and-see policy for the N0 neck in early stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: Is there a role for identification of the sentinel node? *Head Neck* 24:282, 2002
4. Civantos FJ, Gomez C, Duque C, et al: Sentinel node biopsy in oral cavity cancer: Correlation with PET scan and immunohistochemistry. *Head Neck* 25:1, 2003
5. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Steinert H, et al: Histopathological features of occult metastasis detected by sentinel lymph node biopsy in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 112:111, 2002
6. Bilde A, Von Buchwald C, Hamilton Therkildsen M, et al: Need for intensive histopathologic analysis to determine lymph node metastases when using sentinel node biopsy in oral cancer. *Laryngoscope* 118:408, 2008
7. Alkureishi LWT, Ross GL, Shoaib T, et al: Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5 Year follow-up of a European multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 17:2459, 2010
8. Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, et al: Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph node for T1T2 oral squamous cell carcinomas: Results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 28:1395, 2010
9. Amezcua-Alvarez J, Barbier-Herrero L, Pijoan-Zubizarreta JL, et al: Diagnostic efficacy of sentinel node biopsy in oral squamous cell carcinoma. Cohort study and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 12:E235, 2007
10. Paleri V, Rees G, Arrulendran P, et al: Sentinel node biopsy in squamous cell cancer of the oral cavity and oral pharynx: A diagnostic meta-analysis. *Head Neck* 27:739, 2005
11. Liu X, Bai XF, Huang SH: [A diagnostic meta-analysis: Sentinel lymph node biopsy for neck metastasis in patients with early oral squamous cell carcinoma]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 47:350, 2012 (in Chinese)
12. Thompson CE, St John MA, Lawson G, et al: Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: Meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270:2115, 2013
13. Govers TM, Hannink G, Merks MA, et al: Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: A diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol* 39:726, 2013
14. Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A: Elective management of the neck in oral cavity squamous carcinoma: Current concepts supported by prospective studies. *Br J Oral Maxillofac Surg* 47:5, 2009
15. Ross GL, Soutar DS, Gordon MacDonald D, et al: Sentinel node biopsy in head and neck cancer: Preliminary results of a multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 11:690, 2004
16. Civantos FJ, Moffat FL, Goodwin WJ: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions: Contrasts between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope* 112(suppl 109):1, 2006
17. Shoaib T, Soutar DS, MacDonald DG, et al: The nodal neck level of sentinel lymph nodes in mucosal head and neck cancer. *Br J Plast Surg* 58:790, 2005
18. Burcia V, Costes V, Faillie JL, et al: Neck restaging with sentinel node biopsy in T1-T2N0 oral and oropharyngeal cancer: Why and how? *Otolaryngol Head Neck Surg* 142:592.e1, 2010
19. Jefferson GD, Sollaccio D, Gomez-Fernandez CR, et al: Evaluation of immunohistochemical fine serial step sectioning for

SALAZAR-FERNANDEZ ET AL

1409

- sentinel lymph node biopsy in oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 144:216, 2011
20. Christensen A, Bilde A, Therkildsen MH, et al: The prevalence of occult metastases in nonsentinel lymph nodes after step-serial sectioning and immunohistochemistry in cN0 oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 121:294, 2011
21. Broglie MA, Haerle SK, Huber GF, et al: Occult metastases detected by sentinel node biopsy in patients with early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: Impact on survival. *Head Neck* 35:660, 2013
22. Atula T, Hunter KD, Cooper LA, et al: Micrometastases and isolated tumours cell in sentinel lymph nodes in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 35:532, 2009
23. Melkane EA, Mamelle G, Wycisk G, et al: Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: A 10 year experience. *Laryngoscope* 122:1782, 2012
24. Woolgar JA: Micrometastasis in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma: Incidence, histopathological features and clinical implications. *Br J Oral Maxillofac Surg* 37:181, 1999
25. Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, et al: Cervical lymph node metastasis in oral cancer: The importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol* 39:130, 2003
26. Woolgar JA: Pathology of the N0 neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 37:205, 1999
27. Shoaib T, Soutar DS, MacDonald DG, et al: The accuracy of head and neck carcinoma sentinel lymph node biopsy in the clinically N0 neck. *Cancer* 91:2077, 2001